# Ueber
# Immunität bei Pneumo- und Streptokokken-Infektion
## mit besonderer Berücksichtigung der bakteriotropen Substanzen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

**Helene Konischeff**
aus Tiflis.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

LEIPZIG.
Druck von Emil Lehmann
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 21. Oktober 1909.

Referent: Herr Geheimer Rat Prof. Dr. Curschmann.

# Pneumokokken.

## Pneumokokkus und Immunisierungs-Methoden.

Als Erreger der kroupösen Pneumonie galt zuerst ein Organismus, den Friedländer (1) im Jahre 1882 in den hepatisierten Lungen entdeckt hatte und den er erst später im Jahre 1884 kultivierte. Dieser Organismus, der zur Gruppe der Bazillen gehört, ist jetzt unter dem Namen, „der Friedländer'sche Kapselbazillus" bekannt. Im Jahre 1883 fand Talamon (2) in der hepatisierten Lunge einen anderen Mikroorganismus, der ovaler, und eine mehr dem Kokkus ähnliche Gestalt besaß, von dem ersterer also wesentlich abwich; daher sein Name „Pneumokokkus". Er besitzt gleichfalls eine Kapsel, wächst aber im Gegensatz zu dem Friedländer'schen Bazillus nicht bei gewöhnlicher Temperatur. Nach dieser Entdeckung entstand natürlich die Frage, welcher von beiden als hauptsächlicher Erreger der Pneumonie zu betrachten sei, welche vielfach diskutiert wurde, bis schließlich Fränkel (3) und Weichselbaum (4), unabhängig von einander, endgiltig die Frage lösten, indem sie durch mikroskopische Beobachtungen, Züchtung und Tierexperimente den Beweis lieferten, daß der Talamon'sche Mikroorganismus in der größten Mehrzahl der Fälle von fibrinöser Pneumonie

beim Menschen, in den erkrankten Teilen der Lunge in Reinkultur zu finden sei.

Durch die Untersuchungen von Fränkel wurde auch bestätigt, daß dieser Pneumokokkus mit dem im Jahre 1880 von Sternberg (5), und 1881 von Pasteur (6) durch Verimpfung menschlichen Speichels auf Kaninchen entdeckten Mikroorganismus der „Sputuseptikämie“ identisch ist. Die folgende Zeit brachte zahlreiche Arbeiten anderer Forscher, welche die ursächliche Rolle des Diplokokkus, sowohl für Lungenentzündung als auch für andere primäre und sekundäre Erkrankungen sicher stellten. Es wurde allmählich bekannt, daß der Pneumokokkus nicht nur der Erreger der kroupösen Pneumonie sei, sondern, daß er auch viele andere Affektionen verursache, wie gewisse Bronichitis, Influenza (Curschmann), *), Pleurititen (Friedländer, Fränkel, Talamon, Salvioli, Weichselbaum), gewisse Perikarditiden, (Banti, Vauni), die Cerebrospignalmeningitis (Foa, Uffereduzzi, Netter), subcutane und tiefliegende Eiterungen (Guarneri, Moegler, Ortmann), die ulceröse Endokarditis (Bozzolo, Carnil, Babes, Meyer, Haushaltern)**) Ulcus serbens (Römer), Peritonitis, Nephritis und bei Tieren sogar Erysipel.

Sehr bald nachdem man den Pneumokokkus züchten und kennen gelernt hatte, ging man zur Erzeugung der Immunität bei den Tieren gegen denselben über. Es war wieder Fränkel, der im Jahre 1886 beobachtet hatte, daß Kaninchen, welche die Einspritzung einer schwachen Dosis Pneumokokkenkultur überstanden hatten, gegen eine tödliche Dosis widerstandsfähig blieben. Die gleichen Erfahrungen, und fast zu derselben Zeit, machten Foa und Bordoni-

*) Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1909,

**) Citiert nach Mennes Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. p. 413.

Uffereduzzi (7), und allmählich mehrten sich die Arbeiten über diesen Gegenstand. Die Methoden, welcher man sich zur Erziehlung der Immunität bediente, waren sehr verschieden. So z. B. verwandte Netter (8): 1. Stücke getrockneter Milz verschiedener, an Pneumokokkeninfektion erlegener Tiere; 2. Sputum, welches von Patienten stammte, die Pneumonie überstanden hatten und 3. postpneumonisches Pleuraexsudat. Birondi (9) infizierte Kaninchen mit 1 bis 2 Wochen alten Kulturen. Foa und Bordoni-Uffereduzzi (7) verwandten allmählich virulent werdende Pneumokokken-Kulturen.

Foa und Bonome (10) versuchten Kaninchen mit löslichen Produkten aus Kulturen zu immunisieren. Gebr. Klemperer (11) erzielten dies: durch Speichel, welchen sie von an Pneumonie erkrankten Personen nach der Krisis bekommen hatten; durch das eitrige Exsudat einer Pleuritis, welches sich bei der Züchtung als keimfrei erwies; durch vorher erhitztes Sputum aus der Zeit vor der Krisis; durch Glycerinextrakt einer auf 62° erhitzten Pneumokokkenagarkultur; und durch erhitzte Bouillonkulturen.

Mosny (12) ließ die Organe der an Pneumokokkeninfektion gestorbenen Kaninchen 24 Stunden lang in sterilisiertem Wasser aufweichen und benutzte nachher das Filtrat als Infektionsmaterial. Foa, Kruse und Pansini (13) versuchten Glycerinextrakte aus den Bakterienleibern, bezw. aus dem Blute der eingegangenen Kaninchen. Silvestrini und Baduel (14) erzielten Immunität mit Filtraten von maceriertem Auswurf.

Emmerich und Fawitzky (16) glaubten die Immunität vermittels Einspritzung stark verdünnter, voll virulenter Kultur zu erreichen. Wassermann (17) hatte zu diesem Zwecke auch virulente Kulturen benutzt, aber nicht in ver-

dünntem Zustande, sondern bloß in sehr kleinen Dosen. Eine ganze Reihe von Autoren fand ihrerseits die Anwendung der abgetöteten Pneumokokkenkulturen sehr vorteilhaft. Hier sind zu nennen: Kruse und Pansini (13), Gebr. Klemperer (11), Arkarow (18), Mosny (12), Issaeff (19), Bunzel-Federn (20), Lewy und Steinmetz (21), Mennes (22) und Neufeld und Rimpau (23). Die Abtötung geschieht meist durch Hitzeeinwirkung innerhalb einiger Stunden auf 60° oder auf 41—42° innerhalb einiger Tage. Neufeld findet eine einstündige Erwärmung auf 70° genügend.

Alle diese Methoden haben bei ihrer Mannigfaltigkeit ein gemeinsames Ziel gehabt: Einverleibung den Tierkörper immunisierender Substanzen, die, sei es in Bakterienleibern selbst, oder in den Nährböden enthalten sind. Deshalb lag der Gedanke nahe, daß man mit diesen Substanzen selbst schneller und sicherer zum Ziele gelangen könne, was zur Isolierung dieser vermutlich immunisierenden Stoffe veranlasste, und zwar auf dem chemischen Wege.

So füllten Foa und Carbonne (24) die filtrierten Kulturen mit Schwefelammonium aus und injizierten den erhaltenen Niederschlag den Tieren in allmählich steigenden Dosen. Das Resultat aber war das gleiche wie mit nicht gefüllten Kulturen. Gebr. Klemperer (11) versuchten es auf eine ganz andere Weise, nämlich nach dem Vorgehen von Briger und Fraenkel: durch wiederholte Alkoholfällung und Wiederauflösung im Wasser bekamen sie ein amorphes gelblichweißes Pulver, welches sie Eiweißkörpern zuzählten und „Pneumotoxin“ nannten, zum Unterschied von seiner Modifikation Toxalbumin, das sie aus Pneumotoxin durch Erhitzen auf 60° gewonnen hatten. Dieser letztere Körper zeichnete sich durch eine gelblichere Farbe aus, gab aber dieselben Reaktionen wie der erstere. Alle mit diesen

Albumosen behandelten Tiere wurden immun, woraus sie schlossen, daß sie die eigentlichen Giftträger der virulenten Pneumokokken seien. Allerdings schien die Wirkung des Toxalbumins erheblich schwächer zu sein, obwohl man bei seiner Anwendung im Gegensatz zum Pneumotoxin ohne schwere Allgemeinreaktion und Fieber Immunität bei Tieren erreichte.

Bunzel-Federn (20) studierte seine aus Kulturen dargestellten Pneumokokkenalbumosen, mit welchen er ebensoviele günstige als ungünstige Resultate bekommen hatte.

Wenn es also an Erfindungen neuer Immunisierungsverfahren nicht mangelte, so fehlte es auch nicht an Widersprüchen. Was Einer heute rühmte und als „Sicherstes“ empfahl, das wurde morgen von Anderen als „gänzlich unbrauchbar“ verworfen. Während z. B. Gebr. Klemperer (11) am leichtesten Immunisierung mit filtrierten oder unfiltrierten Pneumokokken-Bouillonkulturen erzielten, die 1 bis 2 Stunden bei 60° erhitzt, oder zwei bis drei Tage zwischen 41—42° gehalten wurden, erreichte Foa (25) mit erhitzten Kulturen keine konstanten Resultate. Einzelne Injektionen von solchen verursachten Fieber und Abmagerung, sodaß die Tiere sehr oft während der Präparation an Marasmus zu Grunde gingen. Um diesen unangenehmen Symptomen aus dem Wege zu gehen, mußte man zwischen den einzelnen Einspritzungen größere Intervalle einschalten. Gute Resultate waren aber nicht sicher garantiert, denn die auf solche Weise erzielte Immunität war nur von kurzer Dauer.

Diese Beobachtungen von Foa (25) auf Grund seiner mit Dr. Tsouboi ausgeführten Untersuchungen sind von Emmerich (26) bestätigt, aber auch dahin ergänzt worden, daß die auf solche Weise erreichte Immunität nicht nur „kurz dauerernd“, sondern auch „äußerst geringfügig sei“, denn

mit erhitzten Kulturen wiederholt behandelte Tiere erliegen schon bei intravenöser Einspritzung von 4 ccm vollvirulenter Pneumokokkenkultur.

Während ferner Foa (25) mit seinen auf 65° erhitzten Glycerinextrakten von Bakterienfiltrat sehr schnell eintretende und sichere Immunität bei Kaninchen erzeugen konnte, übten bei Lewy und Steinmetz (21) ihre durch Karbolsäure sterilisierten, nicht filtrierten Kulturen, sogar in größeren Mengen (118 ccm) angewendet, keine immunisierende Wirkung aus. Ebenso erfolglos war bei ihnen die Anwendung sowohl von filtriertem Peritonealexsudat eines an Pneumokokkenaffektion eingegangenen Hundes, als auch die Anwendung von Extrakten aus Milzen (Mosny) und Blut (Issaeff). Obwohl einzelne Tiere die Infektion überstanden hatten, gingen sie aber bei Einverleibung der nächst höheren Dosis zu Grunde.

Ferner ergab die von Emmerich und Fawitzky (16) mit Erfolg geübte Methode, nach welcher sie die erste Schutzimpfung mit einem $^1/_{25}$ ccm in Wasser verdünnter hochvirulenter Kultur (stets in Ohrvene verabreicht) ausführten, bei Nachprüfung von Foa und Scabia (31) nur negative Resultate.

Dieser kurze Ueberblick weist im ganzen darauf hin, daß die angestrebte Immunität auf verschiedenen Wegen erreichbar ist, daß aber keine von den angeführten Methoden ausschließlich vor der anderen für die Praxis bevorzugt werden kann, da jede von ihnen ihr pro wie contra hat.

Was die Abwesenheit der Uebereinstimmung zwischen den Resultaten der verschiedenen Forscher anbetrifft, so glaubt Foa (25) sie darin zu suchen, daß es unter den Diplokokken verschiedene Varietäten gibt, welche ihre Virulenz sehr schnell verlieren oder erlangen, so daß es die

Forscher niemals mit absolut gleichwertigen Diplokokken zu tun hatten. Deshalb meint er es sei nötig, „eine Varietät von konstanten Typus, sowohl hinsichtlich der pathogenen Eigenschaften, als des Virulenzgrades, zu kultivieren“. Zu diesem Zweck fing er das Blut des mit seiner toxischen oder septischen Varietät infizierten Kaninchens vor oder nach dessen Tode auf, kultivierte das Blut während 24 Stunden, um die Diplokokken in demselben zu vermehren und bewahrte es bei 16—18° im Dunklen einen Moment oder darüber auf. Nach dieser Frist wurde aus dem Blute ein wässeriger Glycerinextrakt zubereitet und durch den Chamberlandschen Trichter filtriert. Hiervon injizierte er dem Kaninchen 5 Tage hintereinander 2 ccm subcutan. Nun ergab sich, daß mit toxischer Varietät infizierte Tiere, die zwei in 8-tägigen Intervallen gemachten Nachprüfungen ganz gut überstanden, während die mit septischer Varietät eingespritzten Kaninchen die erste Infektion sehr selten überlebten. Später aber gelang es Foa auch mit dieser Varietät Immunität zu erzielen und außerdem zu zeigen, daß die mit einer dieser beiden Varietäten erzeugte Immunität auch der anderen Varietät gegenüber schütze. Im Gegensatz dazu hat Emmerich (26) später betont, daß „das bakterienfrei filtrierte Blut sogar hochimmuner, der Infektion oder Intoxikation durch kolossale Mengen virulenter Kultur erlegener Tiere, sich als unbrauchbar zu Schutzimpfungen erwiesen hat.“ Gleichzeitig wurde in derselben Arbeit von Emmerich (26) die Aufmerksamkeit auf sehr wichtige Punkte gelenkt. Indem den ersteren Forschern sogar noch nicht die Tatsache bekannt war, daß die Immunität allmählicher Erhöhung fähig ist, (denn diese Tatsache wurde erst von Ehrlich in seiner Arbeit über Ricin und Abrin festgestellt) fehlte den späteren eine exakte Wertbestimmung

des Grades der erzielten Immunität. Emmerich (26) war der erste, der den Begriff und die Forderung der „kompletten Immunisierung“ aufstellte. Als komplett immunisiert empfiehlt er solche Kaninchen zu bezeichnen, welche bei mindestens 2 kg Körpergewicht, die intraperitoneale Injektion von 25 bis 30 ccm vollvirulenter Bouillonkultur gut ertragen und keine länger als 48 Stunden dauernde Temperatursteigerung nach dieser Injektion zeigen. Natürlich ist wiederum zur Beurteilung erhaltener Resultate die Frage der Virulenz wichtig. Wie verschieden sie von den verschiedenen Forschern beantwortet wird, geht aus folgendem hervor: während z. B. Lewy und Steinmetz (21) eine Kultur sehr virulent nennen, von der 0,15—0,2 ccm in 24 Stunden Kaninchen tötet, verwenden Gebr. Klemperer (11) und Arkarow (18) eine Pneumokokkenkultur, von welcher 0,1 -0,05 ccm in ein bis zwei Tagen ein Kaninchen zu Grunde richtet; die Kultur von Emmerich (16) ist derart virulent, daß dazu schon 0,1 von einer Verdünnung 1:10000 intravenös genügt. Von Pane's (27) Kultur reicht zu diesem Zwecke der 20. Teil von $^1/_{1000000}$ ccm aus; die Virulenz des von Mennes (22) angewendeten Pneumokokkus ist auch sehr hoch, da $^1/_{100000000}$ ccm Blut eines an Pneumokokkensepsis eingegangenen Kaninchens schon innerhalb 24—36 Stunden ein normales Kaninchen zu töten vermag. „Bei solchen Differenzen“ sagt Roemer (28) mit Recht, „ist es unmöglich vergleichbare Resultate zu bekommen, zumal, wenn ein Maßstab fehlt, an dem der absolute Wirkungswert der Kultur jeder Zeit gemessen werden kann“. Denn wie genug bekannt, ist der Virulenzgrad der Pneumokokken sogar unter sorgfältigsten Kautelen zu jeder Zeit ohne nachweisbare Ursache sehr starken Schwankungen unterworfen.

Die Zeit des Eintritts der Immunität und ihre Dauer, wird von den verschiedenen Autoren verschieden angegeben.

Daß die Immunität nicht sofort eintritt, sondern eine gewisse Zeit für ihre Entstehung braucht, darin sind sich alle Forscher einig, aber über den dazu erforderlichen Zeitraum und die Dauer der Immunität gehen wieder die Ansichten auseinander. Allerdings glauben viele, daß die Applikationsweise des immunisierenden Stoffes eine sehr große Rolle für die erstere spielt. So haben Gebr. Klemperer (11) beobachtet, daß, wenn die immunisierenden Filtrate subcutan gegeben werden, die Tiere nach etwa 14 Tagen, bei direkter Einführung in die Blutbahn schon nach 3—4 Tagen refraktär wurden.

Aehnlich der Klempererschen Ansicht sind Emmerich und Fawitzky (16) indem sie meinen, daß die intravenöse Einverleibung der Virus von besserem Erfolg begleitet wird, als die subcutane.

Washbourn (29) konnte bei Benutzung der Klemperer'schen Methode erst nach 3 Wochen Immunität erzielen, während Bunzel-Federn (20) bei Nachprüfung der genannten Methode, eine umgekehrte Beobachtung gemacht hatte: bei intravenöser Einspritzung erwärmter Bouillonkulturen und zwar in viel größeren Dosen als es Gebr. Klemperer (11) empfohlen haben, konstatierte er Immunität sogar nach 6 bis 23 Tagen. Die subcutane Applikation derselben erzeugte dagegen nach 15 bis 27 Tagen bei Kaninchen eine von 3 bis 8 Monaten dauernde Immunität.

Bei der von Mosny (12) angewendeten Methode trat die Immunität schon nach 4 Tagen ein. Mennes (22) beobachtete, daß einige von seinen Kaninchen erst nach 1 bis 2 Wochen hypervacciniert wurden, während andere dazu 1 bis 2 Monate bedurften.

## Pneumokokkenheilserum.

Sobald man zur Hypervaccination der Kaninchen gelangt war, versuchte man ihre Immunität vermittelst ihrer Säfte auf neue Kaninchen zu übertragen. Der erste Versuch der Serumtherapie gegen die Pneumokokkeninfektion wurde von Foa und Carbonne (30) gemacht. Sie hatten nämlich beobachtet, daß eine Maus am Leben bleibt, wenn sie zuvor 2 bis 4 Tropfen Blut eines geimpften Kaninchens und darauf eine tödliche Dosis Pneumokokkenkultur bekommen hat.

Nach einiger Zeit stellten Emmerich und Fawitzky (16) fest, daß der Gewebssaft oder das Serum des geimpften Kaninchens (unter Bedingung der kompletten Immunität) eine nicht nur schützende, sondern auch heilende Wirkung ausübt. Bei Verabreichung des Serums, 5 Stunden nach der Infektion, gelang es ihnen die Mäuse am Leben zu erhalten. Ebenfalls wurden auch einige Erfolge bei Kaninchen erzielt. Die zu gleicher Zeit publizierte Arbeit von Gebr. Klemperer (11), welche dieselbe Frage viel ausführlicher behandelte, rief sehr großes Interesse in der wissenschaftlichen Welt hervor. Diese Autoren experimentierten mit dem Blutserum immunisierter Kaninchen und erzielten durch eine intravenöse Injektion von 8 ccm Immunserum Heilung zu einer Zeit, wo die Infektion schon 24 Stunden bestand, das Tier fieberte und zahlreiche Mikroben im Blute aufwies; subcutane Applikation des Serums wirkte nicht so sicher, aber seine Anwendung 6—10 Stunden nach der Infektion war stets von Erfolg. Nun gingen Klemperers (11) einen Schritt weiter, der sehr große Bedeutung für die Serumtherapie hatte. Nämlich im Anschluß an die Behring'sche Entdeckung, versuchten sie kroupöse Pneumonie des Menschen der Serumbehandlung zugänglich zu machen und zwar

wandten sie dazu Immunkaninchenserum an. Sie hatten Gelegenheit gehabt, zuerst in 6, dann in 12 Fällen die Heilkraft dieses Serums zu erproben. In allen Fällen trat 6—12 Stunden nach der Injektion bedeutender Temperaturabfall mit Verlangsamung von Puls und Atmung ein, wobei in 7 Fällen der Fieberablauf definitiv war, in den übrigen stieg die Temperatur nach durchschnittlich 6 Stunden wieder an.

Diese Versuche wurden von anderen Forschern aufgenommen.

Foa und Carbonne (30) bekamen zuerst nur bei Mäusen günstige Resultate. Die Heilkraft des Serums versagte aber bei Kaninchen vollkommen. Erst als sie sich zur Infektion statt des konservierten Blutes infizierter Tiere gewöhnlicher Bouillonkulturen bedienten, konnten sie auch Kaninchen durch Seruminjektion heilen.

Später teilten Foa und Scabia (31), hauptsächlich Foa (25) mit, daß das Serum von mit septischer Varietät immunisierten Kaninchen eine den Tod verzögernde Wirkung ausübe, aber nur gegen dieselbe Varietät und nur unter der Bedingung, daß sie 24 Stunden vor der Infektion verabreicht wurde: gleichzeitig mit der Infektion vorgenommen verhinderte sie weder, noch verzögerte sie das Verenden des Kaninchens. Dieses Serum wurde auch in zehn Fällen von menschlicher Pneumonie angewendet — in vier Fällen trat die Krisis nach 24—48 Stunden ein, in den übrigen aber blieb die Serumbehandlung wirkungslos. —

Nach den Untersuchungen von Foa (25) besaß das Pneumoserum von Kritisierenden sowie Rekonvaleszenten gar kein immunisierendes oder heilendes Vermögen. Einige Stunden vor der Krisis entnommen, oder 1 bis 18 Tage nach solcher

extrahiert, vermochte es in keinem Falle Kaninchen gegen Infektion zu schützen oder zu retten.

Obwohl die Resultate, welche von Foa und Scabia (31) bei Anwendung des Immunkaninchenserums bei pneumoniekranken Menschen gar nicht schlecht waren, kamen sie zum Schlusse: „es braucht noch viele Versuche und viel Zeit, um die klinische Anwendung dieser therapeutischen Methode der Pneumonie zu rechtfertigen."

Bei gleichen Untersuchungen erzielte Bonome (32) ausschließlich negative Resultate: bei intraperitonealer Injektion von 6—25 ccm des Serums, konstatierte er, daß die Tiere noch empfänglicher für die Infektion wurden, anstatt gegen dieselbe geschützt zu sein. Die Resultate waren gleich, ob man das Serum mit Virus gleichzeitig oder einige Stunden nach demselben verabreichte. Dieselben negativen Ergebnisse haben Mosny (12) zu folgendem Schlusse berechtigt: „Ich habe, sagt er, weder eine Heilwirkung des Serums, noch des Gewebssaftes von höchst immunen Tieren konstatieren können, auch wenn der Moment der Heilinjektion noch so nahe der Infektion gerückt wurde (7 Stunden). Die Heilung ist nur möglich, wenn man mit Kulturen von geringer Virulenz infiziert. Diesen ungenügenden Infektionen sind wahrscheinlich die bis jetzt bekannt gewordenen Heilerfolge bei infizierten Kaninchen zuzuschreiben".

Ebenso reserviert verhält sich Bunzel-Federn (20) indem er meint, daß „die Heilkraft des Serums immunisierter Kaninchen eine äußerst schwankende ist, indem man selbst mit demselben Serum bei verschiedenen Tieren verschiedene Wirkung erzielt".

Bessere Resultate hat Arkarow (18) erzielt. Nach seiner Beobachtung heilte das Serum die Infektion, wenn man es unmittelbar nach der Kultur intravenös oder sub-

cutan injizierte. Und zwar mußte das Serum an derselben Stelle appliziert werden, wie der Virus, sonst hatte es keinen Einfluß auf den Ausgang der Affektion.

Auch Isaeff, (19) der in 5 Fällen die Wirkung des Serums vaccinierter Tiere beobachten konnte, ist mit seinen Resultaten zufrieden; es genügte, mit dem Virus „zu gleicher Zeit" 4—5 ccm des Serums zu injizieren, um bei Kaninchen eine allgemeine Infektion zu verhüten, welche mit 0,25 ccm virulenten Blutes subcutan vorbehandelt wurden.

Diese widersprechenden Resultate gaben eigentlich den Anstoß, die Experimente auf größere Tiere zu übertragen, um auf solche Weise mehr wirksames Serum herzustellen. Den Anfang in dieser Richtung machte Washbourn (33), welcher das Pferd immunisierte (zuerst mit auf 60° erhitzte Fleischbrühekultur, dann mit Agarkultur und schließlich mit lebenden Pneumokokken). Auf solche Weise gewonnenes Serum schützte die Tiere. Nach seiner Anwendung bei Menschen trat in 2 Fällen zwar Genesung ein, aber ob sie der Serumwirkung zugeschrieben werden kann, bleibt nach Washbourn dahingestellt.

Harnett (34) und Cooke (35) schreiben ihm allerdings eine sehr günstige Wirkung zu.

Mennes (22) erhielt von Ziegen viel stärker wirksames Serum als von Kaninchen, welche er auch zuerst immunisiert. 2 ccm von Ziegenserum genügten schon, um Kaninchen gegen das Hunderttausendfache der tödlichen Dosis zu schützen. Serum von einem Pferde, das schließlich 2 Liter virulenter Bouillonkultur gut vertragen konnte, besaß in noch höherem Grade sowohl präventive als heilende Wirkung.

Sehr günstige Resultate ergaben Versuche von Pane (27), der mit seinen hochvirulenten Pneumokokken Kühe und Esel behandelte. Besonders wirksam erwies sich das Serum von

einem Esel, 3—0,75 ccm intravenös verabreicht schützte es Kaninchen gegen die 20fache Dosis letalis minima, sogar 30—60 Minuten nach Einverleibung des Virus.

Seine guten Erfolge, welche er bei Pneumonie der Menschen mit seinem Eselserum bekommen hatte, erlaubten ihm die Anwendung seines Serums sehr warm zu vertreten, und sogar für Italien eine Serumdarstellung im großen ins Werk zu setzen.

Die Meinungen italienischer Aerzte über die Wirksamkeit dieses Serums lauten verschieden.

Von 16 mit diesem Serum behandelten Pneumonikern starben nach Angaben von De Renzi (37) nur 2. Concetti (36), der es in 26 Fällen der Meningitis versuchte, erzielte in 26% der Fälle Heilung.

Bei Pane (27) selbst starben von 23 mit Serum behandelten Pneumonikern nur zwei und von 9 Fällen, die er später beobachtete, nur einer. Fanoni (73), welcher in 6 Fällen genanntes Serum anwandte, erzielte fünfmal einen sehr guten Erfolg. Cantieri (38) dagegen, spricht aus seiner Erfahrung dem Pane'schen Serum nur günstige Beeinflussung des allgemeinen Zustandes zu, ebenso wie Spolverini (44), der außerdem zur Pneumoniebehandlung das Serum der Pneumonie-Rekonvaleszenten angewendet hatte. Dagegen wollen Banti und Pieraccini (39) mit Serum von Pane bei 21 Pneumoniekranken sogar einmal keine Erleichterung der allgemeinen Krankheitssymptome beobachtet haben. Eyre und Washbourn (40) konstatierten die Wirksamkeit des Paneschen Serums gegen vier Rassen des Diplokokkus, welche sie aus pneumonischem Exsudat gewonnen hatten, gegen die fünfte Rasse versagte aber das Serum vollkommen.

Es gibt aber eine ganze Reihe von Autoren, die Serum, sei es von Tieren oder Rekonvaleszenten, als sehr günstig wirkende Mittel erklären.

Beispielsweise kann hier Snively (41) genannt werden, der aus der Literatur 106 mit dem Serum immunisierter Tiere behandelte Fälle zusammengestellt hat, von welchen 93 genasen und 13 starben. Von ihm selbst ist das Serum bei 6 Kranken angewendet worden, von welchen 5 geheilt wurden. Die Serumdosen waren aber ziemlich groß, denn er hat binnen 60 Stunden 320 ccm injiziert; die Herkunft seines Serums ist nicht angegeben.

Ebenfalls führt Goldsborough (42) 395 Fälle von lobärer und lobulärer Pneumonie an, welche mit Antipneumokokkenserum behandelt wurden. Der Prozentsatz der Gestorbenen betrug dabei nur 5%, während die Mortalität in Amerika bei Pneumonie im allgemeinen 25—30% erreichte. Von neun, von ihm selbst mit Mulford'schem Serum behandelten Patienten, genasen sieben.

Sears (43) publizierte 12 Fälle, die fast alle erst am 4. bis 5. Tage zur Beobachtung kamen, und bei welchen die Serumtherapie keinen günstigen Einfluß auf das allgemeine Befinden oder die Dauer der Krankheit ausübte. Die Herkunft seines Serums ist nicht angegeben.

Was die Anwendung des Serums von Pneumoniekonvaleszenten anbetrifft, so machten, wie oben erwähnt, Gebr. Klemperer damit den Anfang. Auch die von Spolverini damit erzielten Resultate sind schon oben besprochen. Im ganzen muß gesagt werden, daß man bei diesen Versuchen zu keinem endgültigen Resultat gekommen ist. So behauptet von italienischen Autoren Bozzolo (45), daß er von solchem Serum keine heilsame Wirkung beobachtet habe, Silva (46) glaubt dagegen, jede Besserung der allgemeinen Symptome und Abkürzung des Krankheitsverlaufes konstatieren zu können. Aehnlich spricht sich Morgalino (47) aus, indem er meint, daß das Blutserum von Pneumonie-

rekonvaleszenten Substanzen enthalte, welche den Verlauf der in der Entwicklung begriffenen Pneumonie zu einem milderen mache.

Audeond (48) versuchte das Serum in drei Fällen, von einem im sechsten Tage nach der Krisis befindlichen Patienten anzuwenden. Nach subcutaner Injektion von 2—3 ccm trat die typische Krisis in zwei Fällen innerhalb 12—13 Stunden ein, also am 4. resp. 5. Krankheitstage, aber nur in einem Falle blieb sie definitiv. Bei dem dritten Patienten stellte sich die Krisis erst nach 48 Stunden ein.

Huges und Carter (49) haben in 14 von ihnen mit Rekonvaleszentenserum behandelten Fällen keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf beobachtet, sowie Huber und Blumenthal (50), die aber bei 14 Pneumoniekranken eine bedeutende Besserung in dem Allgemeinbefinden feststellen konnten; auf das letztere legt Weisbecker (51 sehr großen Wert. Er meint sogar auf Grund von 21 von ihm mit Serum behandelter Fälle, daß bei Besserung des Allgemeinbefindens der Kranken der anatomische Prozess, der nach Serumapplikation noch weiter fortschreiten kann, nichts Bedenkliches an sich habe. Er empfiehlt auch die Seruminjektion möglichst bald nach dem Ausbruch der Krankheit vorzunehmen, denn je früher sie ausgeführt wird, desto besser ist ihre Wirkung. Besonders bei älteren Leuten ist mit der Injektion nicht zu zögern. Wenn man wartet, so wird die rechte Zeit leicht verpaßt.

Vom theoretischen Standpunkte aus, sind die Versuche von Pansini (52) sehr interessant, der bestrebt war, die Heilung der Pneumokokkeninfektion durch Serum natürlich immuner Tiere zu erzielen. Es glückte ihm bei 22 Kaninchen durch Injektion von Menschen- oder Hundeserum 12 Kaninchen zu heilen und bei 10 den Tod zu verzögern

Die Serummenge betrug im ganzen 30 ccm. Die Kaninchen waren aber nicht allein von der Infektion geheilt, sondern erwiesen sich bei erneuter Impfung mit einer sonst tödlichen Dosis auch als immun. Er weist auch nicht von der Hand, daß Ausheilung der Pneumonie bei Menschen auf diesem Wege erreichbar sei, empfiehlt sie aber nicht, da die zu einem Heilaffekt nötige Menge schon bei Tieren, die eben erst infiziert worden sind, ziemlich groß sei und infolgedessen bei einer schon vorgeschrittenen Infektion bei Menschen in beträchtlicher Quantität erforderlich wird. Im Gegensatz zu den Angaben von Pansini (52), stehen Beobachtungen von Foa (25). Das Blutserum von Hunden „hat nie die geringste schützende Wirkung ausgeübt, ganz gleich in welcher Weise oder in welcher Dosis es angewendet wurde. Es schien sogar der Infektion des Tieres Vorschub zu leisten". Ebensowenig erfreulich wie bei Tieren, waren seine Versuche mit Hundeserum an Menschen. Schon in kleinen Dosen (2—5 ccm) angewendet, störte es den regulären Verlauf der Pneumonie, verursachte Verschlimmerung der Krankheitserscheinungen und ersetzte die Krisis durch lytischen Ablauf der Erkrankung.

Von dem Standpunkte ausgehend, daß das Antipneumokokkenserum zu den bactericiden gehört, und daß seine Wirksamkeit umso höher wird, je reicher es an Antikörpern ist, welche zu verschiedenen haptophoren Gruppen der Bakterien passen, empfiehlt Roemer (62) das Heilserum nicht von einer, sondern von verschiedenen, dazu geeigneten Tierspezies zu gewinnen. Seinen Vorschlag gründet er auf die Annahme, daß die verschiedenen Tierspezies bei verschiedenartiger Organisation, sich durch die Verschiedenheit ihres rezeptoren Apparats auszeichnen mögen. Derartiges Serum, welches möglichst vielseitige Immunkörper mit

differenten Rezeptoren enthält, ließ Roemer (62) von der Firma Merk in Darmstadt herstellen und versuchte es für die Behandlung des Ulcus serpens, der bekanntlich durch den Pneumokokkus von Fraenkel-Weichselbaum hervorgerufen wird. Das Serum wird dabei entweder subcutan oder subconjunctival injiziert oder direkt auf das Geschwür gebracht. Die in ihm enthaltenen Antikörper werden vom Organismus verarbeitet und gelangen in das Auge, wo sie ihre schützende und heilende Kraft entfalten. Das Serum von den mit Ulcus serpus befallenen Kranken enthält keine spezifischen Antikörper. Dies hatte Roemer (62) durch Verimpfung ihres Serums an infizierten Mäusen feststellen können. Durch Einverleibung der im Immunserum befindlichen Schutzkörper in den Organismus wird dieser Mangel ersetzt, und infolgedessen wird der Prozeß kupiert und zum Stillstand gebracht.

Die Heilwirkung seines Serums wurde von Roemer (62) zuerst an Kaninchen geprüft. Während die Kontrolltiere, bei welchen die Hornhaut vermittelst einer mit Pneumokokken infizierten Nadel schon nach 14—16 Stunden schwere Keratitis zeigte und innerhalb zwei Tagen an Septikämie zu Grunde gingen, beschränkte sich der Prozeß bei Tieren, die 6—10 Stunden nach der Infektion mit Serum vorbehandelt waren, nur auf mäßige Schwellung der Lider und der Hornhautulceration, die aber niemals perforierte und stets nur unter Hinterlassung der Hornhauttrübung ausheilte.

Bei Menschen mit Ulcus serpens hat das Serum nach Roemer (62) einen deutlichen Erfolg erzielt; durch Einspritzung von genügenden Serummengen wurde die Verbreitung des beginnenden Ulcus zurückgehalten, während bei vorgeschrittener Ulcera der Prozeß fast in 80% sämt-

licher Fälle zur völligen Ausheilung gebracht wurde. Roemer's Serum wird nicht nur bei Augengeschwüren, sondern auch bei Pneumonie mit angeblich gutem Erfolge angewendet. Darüber sind in der Literatur schon zahlreiche Publikationen vorhanden. So hat Paessler (63) seinen besonders günstigen Einfluß bei schweren Pneunomiefällen mit Kreislaufschwäche hervorgehoben. Er empfiehlt es daher bei schweren Zirkulationsstörungen, Lungenödem, bei senilen Individuen, Potatoren und Patienten mit vitium cordis.

Auch Lindenstein (74), der es in 4 Fällen von fibrinöser Pneumonie angewendet hat, berichtet über seine günstige Wirkung. Knauth (64) hat das Serum in 7 Fällen von Lungenentzündung mit deutlichem Nutzen probiert. Tauber (75) beobachtete in 7 von 9 vorbehandelten Fällen schon nach 5—10 Stunden nach der Serumanwendung Entfieberung mit erheblicher Besserung der subjektiven Krankheitssymptome. Cruck (65) versuchte die Serumtherapie bei Kindern mit Pneumonie im Alter von 9—12 Monaten. Bei zehn von ihnen war der Eingriff von unzweifelhafter Besserung begleitet. Keine zuverlässige Heilwirkung hat dagegen Winkelmann (66) konstatieren können. Auch Miesowicz (76) hält die Wirkung des Römer'schen Serums für keineswegs ganz sicher, doch empfiehlt er die Weiterprüfung desselben. Trotz der widersprechenden Angaben aus der klinischen Praxis stimmen alle darin überein, daß die Applikation des Römer'schen Serums wenigstens ganz unschädlich sei.

Dort, wo seine Wirkung sicher konstatiert wurde, betont man besonders seine günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens und der Temperatur, ob es aber das Fortschreiten des pneumonischen Prozesses in den Lungen aufzuhalten im Stande sei, darüber gehen die Meinungen auseinander.

Von Roemer sowohl, wie von anderen, wie z. B. von

Axenfeld (67) wird empfohlen, in der Augenheilkunde das Serum prophylaktisch bei Operationen sowie tiefgreifenden Hornhautverletzungen anzuwenden.

Neuerdings empfiehlt Roemer (68) zur richtigen, von den klinischen Eindrücken unabhängigen Beurteilung der serotherapeutischen Behandlung von jedem Falle die Erreger zu züehten und auf Mäuse zu übertragen, um dann die Kulturvirulenzen mit den klinischen Wahrnehmungen an Kranken zu vergleichen. Seiner Meinung nach befinden sich an der menschlichen Hornhaut Pneumokokkenstämme mit ganz verschiedenem Virulenzgrad, sowie Bindungsfähigkeit für Antikörper. Höherer Tiervirulenz entspricht meist erhöhte Bösartigkeit des menschlichen Ulcus serpens. Mit Pneumokokken von geringer Virulenz wird der Organismus leicht fertig, gegen sehr virulente Stämme ist aber jede Theraphie machtlos. Und da die Virulenz Unterschiede von 1 : 40 bis 1 : 150000 aufweist, gelingt es immer festzustellen, innerhalb welcher Virulenzbreite die Serumtherapie zum Ziele führt.

Neuerdings gelang es Macfadyen (71) die Pneumoendotoxine zu erhalten, mit deren Hilfe er ein gegen die intracellulären Pneumokokkengifte wirksames Serum herzustellen beabsichtigt. Marx spricht die Meinung aus, daß, im Fall es gelingen würde, „wäre die Kombination zwischen diesem und dem bakteriotropen Serum eine für die Therapie sehr aussichtsreiche Verbindung".

Diese kurze Zusammenfassung der Serumtherapie zeigt zur Genüge, wie viele Widersprüche die ganze Frage in sich birgt und wie vieles noch auf Lösung und Erklärung harrt! Allerdings fehlt zur richtigen Beurteilung der Serumwirkung noch klinische Erfahrung. Die Mehrzahl der Kliniker verhält sich diesem neuen Mittel gegenüber sehr

reserviert. Erstens aus dem Grunde, weil Pneumonie eine Krankheit ist, welche meist von selbst heilt, zweitens weil man bei dieser Krankheit mit therapeutischen Mitteln gar nicht so schlecht gestellt ist. Beide Annahmen sind berechtigt, aber wie oft steht der Arzt trotzalledem ganz hilflos vor der Krisis. Mit wie hoher Lebensgefahr bedroht vor allem die Pneumonie die alten und schwachen Patienten, die Herzkranken und die Potatoren."

Andererseits liegt vielleicht der Grund dieses reservierten und abwartenden Verhaltens darin, daß es bis jetzt noch nicht gelungen ist, das sicher wirkende Serum, wie es z. B. bei Diphterie der Fall ist, herzustellen.

### Mechanismus der Pneumokokken-Immunität.

Aus den zwei oberen Abschnitten geht also hervor, daß das Ueberstehen der Pneumokokkeninfektion beim Menschen eine Immunität hinterläßt, die von verschiedener Dauer sein kann. Diese Immunität kann dadurch künstlich erzeugt werden, daß in den Organismus entweder Virus oder seine Produkte in abgeschwächtem Zustande eingeführt werden. In diesem Falle ist der Körper in der Bekämpfung der Infektion sich selbst überlassen. Für Lieferung der die Heilung förderneen Stoffe sorgt er selbst. Es können ihm aber diese Stoffe schon in fertigem Zustande mit Immunserum verabreicht werden. Dabei braucht er selbst nichts zu produzieren, sondern nur Geliefertes auszunutzen. Die erstere Art der künstlichen Immunität nennt man die aktive, letztere passive. Daß die Immunität auf natürlichem Wege, was besonders beim Menschen der Fall ist, durch erworbene und überstandene Infektion entstehen kann, ist ja schon aus dem oben Gesagten einleuchtend. Es gibt aber Tiere und Menschen, die schon von Haus aus gegen Pneumokokkeninfektion eine

Immunität besitzen. Es haben viele Forscher Hühner und Tauben gegenüber der Pneumokokkeninfektion vollständig refraktär gefunden. Ziemlich herabgesetzte Empfänglichkeit derselben gegenüber haben Hunde und Meerschweinchen, Ratten und Schafe scheinen etwas mehr empfindlich zu sein. Jedenfalls spielt auch das Alter dabei eine große Rolle. Im ganzen sind die jüngeren Tiere viel empfänglicher als die älteren. Interessant ist es auch, daß die erworbene Immunität in gewissem Maße erblich zu sein scheint, wie es Gebr. Klemperer feststellen konnten. Ein von ihnen immunisiertes Kaninchen warf 6 Junge (in einem Käfig, wo nur immunisierte Tiere aufbewahrt wurden), die drei Wochen nach der Geburt geimpft wurden. Alle bis auf eines blieben am Leben und überstanden weitere Impfungen mit Giftdosen, welche erwachsene Kontrolltiere sicher töteten.

Was den Menschen anbetrifft, so ist seine Prädisposition zur Pneumokokkenerkrankung gar nicht hoch genug zu schätzen, erstens auf Grund des Prozentsatzes der Morbidität, zweitens auf Grund der Tatsache, daß der Pneumokokkus, wie es Goldenberg (53) gezeigt hat, bei mehr als 50% im Mundsekrete gesunder Personen gefunden wird. v. Besser (54) hat ihn an Leichen in zahlreichen Fällen sogar aus der normalen Trachea, den Bronchien und der Nase gezüchtet. Daß dieser Bewohner des menschlichen Körpers garnicht so harmlos, und sogar im Stande ist, das Kaninchen zu töten, wurde schon von Pasteur (5) und Sternberg (6) nachgewiesen. Diese geringe Disposition des Menschen konnten auch Gebr. Klemperer (11) durch Versuche an sich selbst feststellen. Die subcutane Injektion der sonst für Kaninchen tötlichen Dosis von Pneumokokkenkultur erzeugte bei einem fast gar keines, bei dem anderen nur ein geringes Oedem und vorübergehende Temperatursteigerung. Dasselbe Ver-

halten haben sie bei 6 Karzinomkranken bestätigen können. Es gibt aber Individuen, die als sehr empfindlich betrachtet werden können, und zwar auffallend häufiger unter dem männlichen, als unter dem weiblichen Geschlechte. Dieser Unterschied erstreckt sich, obwohl nicht ganz gleichmäßig, über alle Lebensalter und ist bis jetzt nicht genau aufgeklärt. Daß hier der Unterschied der Lebensweise und äußeren Schädlichkeiten sehr wenig in Frage kommt, geht aus den Untersuchungen von Moellmann (55) hervor, der seine 579 Fälle auf dem Lande beobachtet hat, „wo die Frauen ihren rechtschaffenen Anteil an der Arbeit der Männer haben und sich denselben Schädlichkeiten aussetzten wie die letzteren". Im ersten Jahrzehnt kommt dieses auch nicht in Betracht, und trotzdem ist nach seinen Angaben der Unterschied hier auch sehr ausgesprochen; während auf 61 1/3% der Männer, 38 1/2% der Frauenerkrankungen kommen, fallen in Kindesalter auf 58,4% Knabenerkrankungen nur 41,6% bei Mädchen. Daraus schließt er, „daß im weiblichen Organismus Bedingungen gegeben sein müssen, welche ihm einen gewissen Schutz gegen die Einwirkung des Pneumokokkengiftes verleihen". Daß die eigentlichen geschlechtlichen Funktionen diesen Schutz leisten können, weist er von der Hand, da diese geschlechtliche Entwicklung im ersten Lebensjahre noch völlig fehlt und weiter in der Zeit hochgradiger geschlechtlicher Tätigkeit, in der Schwangerschaft und im Wochenbett, die Frau vor Erkrankung an Lungenentzündung gar nicht gesichert ist.

Die Empfänglichkeit gegen die Pneumonieinfektion ist bei manchen Individuen so gesteigert, daß man sie, wie Riessell (56) sich ausdrückt, als Idiosynkrasie bezeichnen kann. Diese Empfindlichkeit führt aber Moellmann nicht, wie andere Autoren, auf Prädispositionen zurück, sondern auf

die allgemeine Schwäche des Organismus, welche er stets bei wiederholt erkrankten Individuen konstatieren konnte Sei es wie es wolle, es steht allerdings fest, daß ein und dieselbe Person mehrmals von Pneumonie befallen werden kann. Wie groß die Intervalle zwischen den einzelnen Pneumonien sein können, wird von verschiedenen Autoren verschieden angegeben. Riessell (56) will keine Regelmäßigkeit dabei beobachten können, nach Grisolle (57) betragen sie 3—5 Jahre, nach Moellmann (55): „schwanken sie zwischen einer mäßigen Reihe von Tagen bis zu einer mäßigen Reihe von Jahren". Im ganzen aber scheinen die kürzeren Zwischenräume die häufigeren zu sein.

Was die Zahl der Pneumonien anbetrifft, die die einzelnen Individuen überstanden haben, so verteilt sie sich auf die Zahl der Gesamterkrankungen auf folgende Weise: nach Grissolle (57) haben von 174 von ihm beobachteten Pneumonitikern 94 schon vorher 1—8 mal Lungenentzündung durchgemacht.

Nach Riessell (56) waren von 100 Pneumonien regelmäßig 50 Pneumonien die erste, 32 Pneumonien die zweite, 15 Pneumonien die dritte, 3 Pneumnoien die vierte, oder noch öftere Erkrankung eines Menschen.

Nach Moellmann (55) kamen aus 832 Fällen — 10% zum wiederholten Male zur Behandlung und zwar

zum zweiten Male 65 Personen
„ dritten „ 16 „
„ vierten „ 3 „
„ fünften „ 2 „

Diese Zahlen bestätigen nur die klinische Erfahrung, daß die Pneumonie jedenfalls keine so lange dauernde Immunität beim Menschen hinterläßt, wie es bei anderen Krankheiten, z. B. bei Typhus, akutem Exanthem, Cholera usw. der

Fall ist. Man ist gewiß nicht berechtigt, sie ganz von der Hand zu weisen, denn dagegen spricht die schützende und heilende Wirkung, die das Serum der Rekonvaleszenten besitzt und zweitens die Tierexperimente, welche die Möglichkeit der Immunitätserzeugung über jeden Zweifel sicher stellen.

Worin bestehen aber die feineren Vorgänge, welche sich bei der Infektion im Körper abspielen und die Entstehung der Immunität nach sich ziehen? Woher kommt die Krisis, die so plötzlich und fast zauberhaft das ganze schwere Krankheitsbild verändert? Das sind die Fragen, welche die Aufmerksamkeit der verschiedenen Forscher schon lange Zeit auf sich lenken, aber trotz des mühsamen Weges unermüdlicher Forschung, welche sie hinter sich haben, scheinen sie dem Ziele noch immer nicht nahe zu stehen.

Alle diesbezüglichen Theorien, die man zur Lösung des Immunitätsproblems aufgestellt hat, kann man in vier Kategorien einreihen:

1. antitoxische Theorie,
2. Abschwächungstheorie,
3. bakterizide Theorie,
4. phagocytäre Theorie.

Die antitoxische Theorie haben zuerst Gebr. Klemperer (11), dann Foa (25) und später auch Tizzoni und Panichi (70) vertreten. Gebr. Klemperer kamen dazu auf Grund folgender Beobachtung: sie vermischten stark giftige, keimfrei filtrierte Bouillon mit Heilserum. Diese Mischung erwies sich bei Einspritzung für Tiere ganz unschädlich. Daraus schließen sie, daß das heilende Serum, das fertige Gift, welches die Pneumokokken bereits gebildet haben, unschädlich zu machen vermag. Den Vorgang in vitro haben sie mit solchem in vivo identifiziert: die bei

Infektion im Orgonismus befindlichen Pneumokokken produzieren die Gifte Pneumotoxine, welche im Blute kreisen und das Fieber und schwere allgemeine Störungen verursachen. Aus diesem Toxin, oder mit seiner Hilfe bildet sich aus dem Körpereiweiß ein Gegengift oder Antipneumotoxin, welches das erstere neutralisiere und auf solche Weise seine schädliche Wirkung aufhebe. „Der Moment, wo die Wirkung dieses Giftes in Kraft tritt, ist der Anfang der Krise". Die Kokken selbst bleiben dabei ebenso ohne Veränderung wie ihre Produktionstätigkeit. Aber in Anwesenheit von Antitoxin ist diese Produktion für den Organismus nicht mehr gefährlich. Im ganzen legen Gebr. Klemperer (11) auf den Untergang der Bakterien im Körper, welcher bei Tieren früher als beim Menschen eintritt, kein Gewicht, denn sie meinen, es sei nur ein sekundäres Ereignis und nicht die Ursache, sondern die Folge der Heilung. Solange also, bis das Antitoxin im Serum vorhanden ist, bleibt der Körper immun, einem anderen Körper mit Serum eingeführt, übt es in letzterem auch seine immunisierende Kraft aus. Mit Aufbruch oder mit Ausscheidung des Antitoxins geht die Immunität verloren. Foa (25), welcher anfangs auch der gleichen Meinung mit Gebr. Klemperer war, änderte später seine Ansicht indem er annahm, „daß die Ursache der Immunität bei der Diplokokkeninfektion nicht in dem Vorhandensein einer irgendwie bakterienfeindlichen Substanz im Blutserum zu suchen sei, sondern in der gesteigerten Widerstandsfähigkeit der Gewebe."

Auch Huber und Blumenthal (58) sprechen sich zu Gunsten der antitoxischen Wirkung des Serums aus, mit der Abweichung aber, daß diese Stoffe nicht konzentriert genug sind, um das Fortschreiten der Pneumonie verhindern zu können.

Als erster Vertreter der bakteriziden Theorie ist Bonome (32) zu nennen. Die bakterizide Kraft des Immunserums hat er aber nur als Steigerung der bakteriziden Eigenschaft des Normalserums aufgefasst bis zu dem Grad, der es befähigt, alle im Körper vorhandenen Pneumokokken zu Grunde zu richten. Viel eigenartiger entwickelt Emmerich (53) seinen Begriff der bakteriziden Serumwirkung. Nach seiner Meinung stellt die im Immunserum aufgelöste antibakterielle Substanz eine Verbindung zweier Eiweißkörper dar, eines aus dem Blute ausgeschiedenen Globulins und eines aus dem aus Bakterien stammenden, oder in deren Leibessubstanz enthaltenen Immunprotoidins oder Immuntoxinproteins. Diese letztere eigentlich schützende und bleibende Substanz des Blutes ist eine hochmolekuläre Eiweißverbindung, welche nur äußerst langsam in die Körperzellen einzudringen vermag, und deshalb für den Körper ungiftig ist. In die Bakterienzellen dagegen dringt sie viel rascher ein, wird darin auf Toxin und Immunprotein zerlegt, welche beide in status nascendi auf den Bakterienleib sehr giftig einwirken und seinen Zerfall verursachen. Wassermann (17), sowie Roemer (62) schreiben auch dem Immunserum bakterizide Wirkung zu. Was die sogenannte Abschwächungstheorie anbetrifft, so hat sie überhaupt nicht viel Anhänger gefunden. Sie versuchte die Immunität dadurch zu erklären, daß die Pneumokokken im Immunserum ihre Virulenz vollständig einbüßen, was hauptsächlich Roger (60) und Arkarow (18) behauptet haben; daß dies garnicht der Fall ist, zeigte schon Mosny (12), der sogar eine Steigerung der Virulenz konstatieren konnte.

Auch die Schlüsse, welche Arkarow zu Gunsten der Abschwächungstheorie aus seinen Versuchen ziehen will, die darin bestanden, daß er Pneumokokken im Immunserum

züchtete und nach gründlicher Auswaschung den Kaninchen injizierte, die stets am Leben blieben, müssen dahin gestellt bleiben, da er alte 4—5tägige Kulturen zur Züchtung verwandte.

Issaeff (19) hatte in einer ganzen Reihe von Versuchen weder die bakterizide Kraft des Immunserums, noch eine virulenzschwächende Wirkung desselben, noch eine antitoxische feststellen können. Das letztere stellte er so fest, daß er das sterilisierte Blut der an Pneumokokkeninfektion gestorbenen Tiere teils mit gleichen Volumen Serums eines immunisierten Kaninchens, teils mit dem eines normalen Kaninchens vermischte und es in die Venen neuer Kaninchen injizierte. Beide auf solche Weise behandelte Kaninchen ergaben gleiche Reaktion. Durch einen Vergleich der mikroskopischen Befunde an der Infektionsstelle bei gegen Pneumokokkeninfektion immunisierter und nicht immunisierter Tiere kommt er zu dem Schlusse, daß bei der erworbenen Immunität gegen Pneumokokkeninfektion die Phagocytose die Hauptrolle spielt. Den Vorgang stellt er sich so vor: die an der Infektionsstelle durch von Pneumokokken produzierte Toxine angelockten Leukozyten werden unter der Einwirkung des vaccinierten Serums (exités par les humeurs vaccinés), zum Auffressen der Bakterien angeregt, die in vollvirulentem und lebenden Zustande verschlungen werden und später im Innern der Leukozyten zu Grunde gehen.

Auf Grund seiner mikroskopischen Beobachtungen glaubt auch Mennes (22) die Phagocytose als eigentliche Ursache der Immunität annehmen zu müssen. Er hat das Verhalten der Leukozyten den Pneumokokken gegenüber, sowohl im Normal- als auch im Immunserum beobachtet. Und während sich im ersteren Falle die weißen Blutkörperchen den Mikroben gegenüber fast indifferent verhielten, fielen sie da-

gegen im zweiten „fast mit Erbitterung über die Pneumokokken her“. Die eigentliche Ursache dieser auffallenden Erscheinung wird nach Mennes (22) durch eine Modifikation des Immunserums bedingt, derzufolge die Mikroben eine vollständige Einverleibung erfahren. Die Versuche von Mennes wurden von Huber (58) bestätigt, welcher mit von Menschen stammenden Leukozyten gearbeitet hat.

Was aber die von Mennes vermutete Modifikation des Serums anbetrifft, so besteht sie nach Neufeld und Rimpau[1]), welche der Phagozytose bei Pneumokokkeninfektion auch eine sehr große Rolle zuschreiben, in der Bildung sogenannter bakteriotroper Substanzen im Blute, auf welche ich in dem Abschnitt Bakteriotropine noch zurückkomme. Diese bakteriotropen Eigenschaften des Pneumokokkenimmunserums werden von Roemer (62) bestritten. Im ganzen will er die Rolle der Phagozyten bei Pneumokokkeninfektion sehr einschränken, indem er meint, daß nur die Pneumokokken von minderer Aggressivität von Leukozyten aufgenommen werden, so daß also in den Fällen, wo der infektiöse Prozeß durch virulente Bakterien hervorgerufen wird, die Phagocytose nicht eine irgendwie nennenswerte Bedeutung für den ganzen Heilungsprozeß haben kann. Die virulenten Bakterien können nur dann von den Leukozyten vernichtet werden, wenn die von den weißen Blutkörperchen (Roemer betrachtet die Leukozyten als Komplementbildner) abgesonderten Komplemente mit Hilfe des spezifischen Amboceptors an die Bakterienzellen gebunden werden.

Hier sei aber noch zum Schlusse Panne (61) erwähnt, der auch als Anhänger der phagozytären Theorie glaubte, daß die Leukozyten durch das einverleibte Immunserum zur

[1]) Siehe No. 79 unter Streptokokken.

Ausscheidung der Stoffe angeregt werden, welche den Organismus gegen die Infektion zu schützen vermögen.

Aus allem Angeführten geht also hervor, daß das Auftreten der Antikörper im Blute bei Pneumonieerkrankung von allen Forschern als Ursache der Immunität anerkannt wurde. Nun war es natürlich sehr interessant zu wissen, woher diese spezifischen Stoffe stammen und ob ihre Entstehung der Zelltätigkeit bestimmter Organe zugeschrieben werden müsse. Die Lösung dieser Frage hat sich Wassermann (17) zur Aufgabe gemacht. Sein Verfahren war folgendes: er verrieb 1 gr von einzelnen Organen normaler und immunisierter Kaninchen mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung und injizierte von diesem Organbrei je 0,8 bis 1 ccm den Mäusen. Es stellte sich dabei heraus, daß kein einziges Organ der Normalkaninchen die nachträgliche Infektion mit 0,1 Pneumokokkenaufschwemmung der Mäuse auf irgendwelche Weise beeinflussen konnte. Dagegen lieferten Kaninchen, die ca. 4 Wochen mit allmählich ansteigenden Dosen vollvirulenter Pneumokokkenkultur immunisiert worden waren, das Serum, welches in Dosen von 0,8 bis 1 gr gegen 0,4 vollvirulenter Kultur sicher schützte. Die Schutzkraft des Knochenmarks von immunen Tieren war noch stärker als solche des Serums, denn schon 0,2 gr schützten sämtliche Mäuse sowohl gegen 0,1 ccm wie auch gegen 0,1 Kulturaufschwemmung. Während also die Schutzkraft des Serums als 400fach der Dosis letalis zu bemessen war, war diejenige des Knochenmarks als 100—200fach zu bezeichnen. Folglich verhielt sich die Schutzkraft des Knochenmarks in diesem Falle zu derjenigen des Serums als 1000:400. Die schützenden Eigenschaften wies auch der Thymus auf, während Milz und Lymphdrüsen nur eine den Tod des Tieres verzögernde Wirkung zeigten. Weder verzögernde noch schützende Kraft besaßen Extrakte von Nieren,

Nebennieren, Lungen, Gehirn, Leber und Ovarium. Es ließ sich weiter nachweisen, daß die Antikörper zu allererst im Knochenmark entstanden und dem Auftreten solcher in der Milz und in den Lymphdrüsen vorausgingen, und außerdem, daß das Knochenmark die eigentliche Bildungsstätte der Schutzstoffe sei, während die Lymphdrüsen, Thymus und Milz nur „Reservoire" derselben vorstellen. Als Beweis dafür sollte die Tatsache dienen, daß das Kaninchen, welches am vierten Tage nach der stattgefundenen Infektion getötet wurde, nur eine virulente Wirkung des Knochenmarks zeigte, während ein anderes Kaninchen, das gleichzeitig mit dem ersten infiziert und um einen Tag später getötet wurde, keine schützende Kraft mehr in seinem Knochenmark aufwies, wohl aber eine die nachträgliche Infektion verzögernde Wirkung der Lymphdrüsen, Thymus und Milz. Das Serum ließ dabei keine Schutzstoffe erkennen. Die Ergebnisse seiner Versuche hat Wassermann (17) in folgender Weise formuliert: „Durch Infektionserreger entsteht im Knochenmark ein spezifischer Reiz, der die Bildung der spezifischen Antikörper verursacht. Die Produktion derselben vollzieht sich gleichmäßig innerhalb einer bestimmten Zeit der Reizdauer. Die Zeit, bis die Antikörper in hinreichender Menge gebildet sind, ist die Akme der Erkrankung. Die Antikörper treten nach dem dritten bis fünften Krankheitstag aus den Bildungsstätten rasch hinaus in die Blutbahn und von dort in alle übrigen Organe. Seit diesem Moment erweisen sich sämtliche Organe anderen Tieren einverleibt, als nicht mehr infektiös. Der Organismus ist aber von der bakteriellen Schädigung geheilt. Dieser Zustand bekundet sich durch Entfieberung".

Auch bei Menschen hatte Wassermann (17) den Unterschied zwischen der Wirkung des Knochenmarks vom nor-

malem und solchem des die Pneumonie überstandenen Organismus feststellen können. Während das Knochenmark von einem normalen Menschen, an Mäusen, geprüft keinen Schutz ausübte, erwies sich das aus dem Femur eines am 12. Erkrankungstage erlegenen Patienten gewonnene Knochenmark als sehr wirksam in Dosen von 0,1 gegen eine gleiche Dosis nach 24 Stunden verabreichter Pneumokokkenkultur. Es ist interessant, daß in einem anderen am 7.—8. Tage der Erkrankung zur Sektion gekommenen Falle, das Oberschenkelknochenmark keine schützende Wirkung ausübte, aber das aus einer Rippe entnommene Knochenmark infektionsverzögernde Eigenschaften zeigte, woraus Wassermann schließt, daß in den kurzen Knochen mit ihrem ausschließlich roten Mark vielleicht die Schutzkörper zuerst gebildet wurden. Diese aus Experimenten von Wassermann (17) gewonnenen Tatsachen, bestätigte später auch Roemer (62).

Wenn ich jetzt hier noch zum Schlusse die Präcipitine und Agglutinine erwähne, welche im Pneumokokkenimmunserum gefunden werden, so ist meine kurze historische Uebersicht über alle im Pneumokokkenserum in Wirklichkeit oder nur hypothetisch vorgefundenen wirksamen Stoffe abgeschlossen. Ueber Präcipitine und Agglutinine will ich noch sagen, daß, wie aus der Arbeit von Panichi (69) hervorgeht, die absoluten Werte, sowohl der Präcipitine als auch der Agglutinine, in keiner Beziehung zum kurativen Wert des betreffenden Serums stehen.

## Streptokokken.

Die Streptokokken spielen in der Pathologie der Menschen bekanntlich eine sehr große Rolle, denn in vielen Erkrankungen stellen sie nicht nur die einfachen Begleiter, sondern das ätiologische Moment dar. Die Berichte über ihr Vorkommen bei solchen Krankheiten, wie Erysipel, Puerperalfieber usw. stammen noch aus den Zeiten, wo die ganze Entwicklung der bakteriologischen Kenntnisse ihre ersten Stadien durchmachte. Ein genaues Studium über diesen Mikroorganismus beginnt aber seit der epochemachenden Arbeit von Koch (1): „Über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten". Koch war es auch, der die erste sichere Mitteilung über ein konstantes Vorkommen des Streptokokkus bei Erysipel der bakteriologischen Welt lieferte. Kurz danach erschien die Arbeit von Fehleisen (2), der von Koch unabhängig, den Streptokokkus bei Ersypel nachgewiesen hatte und ihn zugleich durch Kultivierung und Verimpfung auf Menschen und Tiere als ätiologische Ursache dieser Erkrankung feststellte. 5 Jahre später gelang es Bodenbach (3) und unabhängig von ihm, Passet (5), auch die Streptokokken von Eiter durch Kultur zu isolieren. Im Anschlusse daran erschienen Arbeiten, wo der Streptokokkus als Erreger des Puerperalfiebers, der Septikämie und der Furunkulose beschrieben wurde, man teilte auch über sein Vorkommen bei Diphtherie, Scharlach und Influenza mit. (Lingelsheim (15) Jetzt ist es allgemein bekannt, daß er Gelenkrheumatismus, Endokarditis, Meningitis, Pneumonie, Osteomyelitis usw.

hervorrufen kann. Auch ist er neuerdings als Erreger der Enteritis bei Neugeborenen beschrieben worden. Bei der Mannigfaltigkeit des klinischen Verlaufes aller dieser Krankheiten war man zuerst geneigt zu glauben, daß man es in jedem einzelnen Falle mit einem spezifischen Erreger zu tun hatte. Arbeiten von Koch und Petruschky (5) haben diese Meinung erschüttert, indem sie zeigten, daß derselbe Streptokokkus je nach dem Grade seiner Virulenz im Stande sei, eine ganze Reihe von septischen Erkrankungen hervorzurufen. Später kam man aber unter dem Einflusse der Beobachtung, die man mit Marmorek'schen Antistreptokokkenserum gemacht hatte, nämlich daß das durch einen Streptokokkenstamm gewonnene Serum nicht gegen Infektion mit anderen Stämmen einen Schutz verleihen konnte, wieder zu der Ansicht, daß es eine große Mannigfaltigkeit von Streptokokkenstämmen geben müsse. Die Lehre über die Pluralität der Streptokokken schien noch mehr gesichert, als man die Erfahrung machte, daß das Serum, welches durch das Immunisieren mit Streptokokken gewonnen wird, die z. B. aus Scharlachfällen stammen, nur die Scharlachstreptokokken und keine anderen agglutiniert. (Salche und Hosenknopf (6), P. Meyer (7)). Eine weitere Nachprüfung dieser Tatsache zeige aber, daß die Agglutination in vielen Fällen gar nicht spezifisch zu sein braucht. So konnte Aronson (8) feststellen, daß ein Sepsisserum einen Scharlachstamm stärker agglutiniert als ein mit einem anderen Scharlachstamm hergestelltes Scharlachserum. Es schien also gar nicht so einfach, die Trennung der Streptokokken auf Grund der Agglutinierbarkeit vorzunehmen. In der letzteren Zeit wird die „Unität" der Streptokokken wieder mehr und mehr behauptet. Im ganzen hat diese noch nicht entschiedene Frage eine ungemein wichtige Bedeutung für

das Problem der Streptokokkenimmunität und die damit verbundene Serumtherapie.

Eine Zeit lang bestand die Bestrebung, die Streptokokkeninfektion aus denjenigen Infektionskrankheiten auszuschließen, welche nach ihrem Ablauf eine Immunität hinterlassen. Man stützte sich dabei auf nicht seltene Rezidive, auf Neuerkrankungen kurz nach dem Ueberstehen einer früheren Infektion, habituelle Erysipels usw. Die experimentelle Lösung der Frage versuchte Fehleisen (2) vorzubringen. Es gelang ihm durch Verimpfung bei einigen Lupus-Kranken mit dem aus der Rose stammenden Streptokokkus einen Erysipel zu erzeugen. Eine nach einigen Wochen bei denselben Patienten wieder vorgenommene Impfung mit genügend virulenten Kulturen blieb aber erfolglos.

Die 17 Jahre später von Koch und Petruschky (5) gemachten Erfahrungen stehen nicht mit der angeführten Beobachtung im Einklang. Diese Forscher hatten nämlich einen Karzinomkranken in ein- bis zweiwöchentlichen Intervallen mit Streptokokken geimpft, so daß der Betreffende im ganzen 11 Erysipele überstanden hatte, ohne daß dabei in der Schwere des Verlaufes jeder nachfolgenden Erkrankung irgendwelche Milderung zu konstatieren war. Im Gegenteil nahm die Abnahme der Kräfte mit jeder neuen Erkrankung merklich zu, so daß der Kranke schließlich um Aufhörung der Impfungen bat. Infolgedessen kamen sie zu dem Schlusse, daß nach dem Ueberstehen des Erysipels die aktive Immunität nicht erworben wird.

Ebenso negativ sind diesbezügliche Versuche von Neufeld (9) gewesen: das Serum von Patienten, „die an Schwelluug der Gelenke mit Fieber litten und im Blute Streptokokken aufwiesen“, zeigte, an Mäusen und Kaninchen geprüft, gegenüber ihrem eigenen Streptokokkus sich als vollkommen

wirkungslos. Das Serum wurde dreimal innerhalb eines Monats seit dem Anfang der Erkrankung entnommen und die Resultate blieben jedesmal gleich negativ. In Dosen von 0,2 ccm schützte das Serum sogar nicht einmal gegen 0,0025 Kultur.

Obwohl also die experimentellen Beweise für die Entstehung der Immunität recht spärlich sind und mehr negativ als positiv bezeichnet werden müssen, glaubt v. Lingelsheim (10), der in dieser Frage sehr große Kenntnisse und Erfahrungen besitzt, daß „zur Zeit noch kein Grund besteht, das Eintreten einer gewissen aktiven Immunität bei dem Menschen infolge Ueberstehens einer Streptokokkeninfektion zu leugnen oder nur als ganz ausnahmsweises Vorkommnis hinzustellen".

Viel sicherer sind die Ergebnisse der Immunitätserforschung bei Tieren. So steht über jedem Zweifel, daß das Ueberstehen der Streptokokkenerkrankung bei Pferden, nämlich der Drüsen, dem Organismus 1—2 Jahre lang dauernden Schutz verleiht. Auch bei kleineren Tieren, wie Kaninchen und Mäusen, war das Auftreten der Immunität von verschiedenen Experimentatoren, unter welchen besonders Roger (11), Gramakowsky (12), v. Lingelsheim und Mironoff (13) zu nennen sind, sicher nachgewiesen worden. Die Methoden, welche man dazu benutzt, sind ziemlich verschieden; vorzüglich wendet man hierfür entweder abgetötete oder lebende Kulturen an. Die Abtötung geschieht durch Erhitzung bis auf 58° innerhalb einer Stunde oder bis auf 100° innerhalb einiger Minuten. Auch infolge Einwirkung von Chloroform oder Thymol geht der Streptokokkus zu Grunde. Die meisten Experimentatoren halten jedoch die Immunisierung mit lebenden Kulturen für die geeignetste. Man beginnt dabei mit Einspritzung von abgeschwächtem

Virus, der nur lokale Reaktion hervorzurufen vermag. Wenn die entzündlichen Erscheinungen vorüber sind, injiziert man dem Tiere eine größere Dosis desselben, um dann später zu allmählich steigenden Dosen virulenter Streptokokken überzugehen. Falls man über keine schwachvirulente Kultur verfügt, so ist man gezwungen, die vorhandene virulente abzuschwächen. Dies wird entweder durch längeres Aufbewahren auf gewöhnlichem Agar oder in Bouillon bei Zimmertemperatur erreicht oder durch einstündiges Erwärmen bis auf 50°, wie es z. B. De Giasa und Pane (14) sowie Gramakowsky (12) machten; Neufeld und Rimpau (79) erhitzten ihre Kulturen bis auf 70°. Denselben Zweck erreichte v. Lingelsheim (15) vermittels eines Zusatzes von Jodtrichlorid und Knorr (16) durch Mäusepassage. Die abgetötete, wie auch die lebende Kultur muß bei ihrer Anwendung stets die lokale Reaktion hervorzurufen im Stande sein. Auf die Größe der Dosis kommt es dabei nicht so sehr an, sondern vielmehr auf die Stärke der Reaktion, denn je höher dieselbe nach Untersuchungen von Neufeld (75) ist, desto höher stellt sich der Grad der erzielten Immunität. Man benutzt dazu gewöhnlich den Bodensatz der Bouillonkultur aus 20—100 ccm. v. Lingelsheim (10) empfiehlt die Inokulation des Virus intravenös vorzunehmen, da derselbe bei subcutaner Applikation infolge von Eiterung und Knotenbildung für den Immunisierungsprozeß seine Wirksamkeit verliert. Hier sei aber bemerkt, daß Neufeld (75) auch bei subcutaner Impfung von abgetöteten Streptokokken sehr befriedigende Resultate erzielte. Auf die erste Impfung reagieren die Tiere meist mif Gewichtsabnahme, Fieber und verminderter Freßlust. Nach 10—14 Tagen, sobald diese Erscheinungen vorüber sind, zeigen sich die Tiere gegenüber einer 10, ja sogar 100fachen tödlichen

Dosis als fast vollkommen refraktär. Zur Steigerung der Immunität greift man dann in sich allmählich abkürzenden Intervallen zu immer größeren Dosen lebenden Virus.

Die Immunisierung größerer Tiere unterscheidet sich von derjenigen der kleineren nicht. Nur will v. Lingelsheim von intravenöser Applikation des Virus bei ersteren, besonders aber bei Pferden, ganz Abstand nehmen, um den Verlust des kostbaren Materials aus dem Wege zu gehen. Die von Roger (11) und Van de Velde (19) geübte Immunisierungsmethode vermittels der Kulturfiltrate, sei es in erwärmten oder unerwärmten Zustande, hatte, da sie überhaupt nicht von besonders gutem Rufe gekrönt wär, nicht viel Anhänger gefunden. Die Serumentnahme zwecks Prüfung seiner sowohl präsentiven als auch heilenden Kraft, geschieht am 5.—10. Tage nach der letzten Impfung. Bei Pferden muß die Blutentnahme aber viel später vorgenommen werden, da das Blut dieser Tiere nach Marmorek (19) längere Zeit (3 Wochen) toxische Eigenschaften besitzt, so daß 5 ccm davon ein Kaninchen binnen 5—10 Tagen zu töten im Stande sind.

Als durch die Immunisierung die Bildung der Antikörper im Serum der die Infektion überstandenen Tiere sicher gestellt war, versuchte man es zu Heilzwecken zu verwenden, zuerst an Tieren, dann auch an Menschen. Man ging dabei von verschiedenen Standpunkten aus und bediente sich infolgedessen verschiedener Immunierungsmethoden. Die letzteren basierten im ganzen auf folgenden wichtigen Fragen.

Ob man Arteinheit oder Mehrheit der Streptokokken annehmen mußte, und ob der Virulenzgrad für Tiere für die Menschenpathogenität maßgebend sei.

Nahm man die Unität der Streptokokken an, so war es gleichgiltig, ob man das Tier mit aus Pyämie, Erysipel

oder Phlegmone stammenden Streptokokken behandelte, bei der Verschiedenheit der Streptokokken wäre es aber nötig, das z. B. gegen Erysipel wirksame Serum nur mit Erysipelkokken herzustellen und nur bei Behandlung des Erysipels, nicht aber bei anderweitigen septischen Erkrankungen Erfolg zu erwarten.

Die zweite Frage, ob die tiervirulenten Streptokokken in gleicher Weise für Menschen pathogen seien, ist nicht weniger bedeutend, denn davon ist selbstverständlich die Wirksamkeit des Serums in höherem Maße abhängig, und einige Forscher versuchten durch die Tierpassage die Virulenz ihres Mikroorganismus möglichst hoch zu steigern in der Absicht, bei Immunisierung mit solchen sehr stark virulenten Streptokokken ein solches Serum zu gewinnen, welches gegen höchst virulente Streptokokken zu schützen im Stande wäre. Die Anderen vermieden aber von vornherein die Tierpassagen, welche die ursprünglich biologischen Eigenschaften des vom Menschen stammenden Streptokokkus nach ihrer Meineng verändern konnten, und verwandten zur Immunisierung direkt aus dem menschlichen Körper frischgezüchtete Bakterien. Das erste Serum, welches zu Heilzwecken verwendet wurde, ist im Jahre 1895 von Marmorek (13) hergestellt worden. Es stammte von Pferden, die mit großen Mengen von durch Tierpassage hochvirulenten Streptokokken immunisiert worden waren. 13 Stunden vor der Infektion subcutan appliziert, schützte es das Kaninchen von 1500 gr Gewicht in Dosis 0,2 gegen $^1/_{1000000}$ ccm vollvirulenter Streptokokkenkultur. Jedoch erwies es sich bei Einspritzung nach der schon erfolgten Infektion als wenig wirksam und mußte hierfür in viel größeren Dosen angewendet werden, ohne daß der Erfolg immer gesichert war. Er hat auch seine heilende Kraft bei verschiedenartigen Erkrankungen des

Menschen versucht, wie bei Erysipel, Postpuerperalfieber und Streptokokkenphlegmone. Die besten Resultate ergab die Anwendung des Serums bei Erysipel — es wurde in 165 Fällen mit nur 2 Todesfällen versucht —, sodaß also die bekanntlich bei dieser Erkrankung vorkommende Mortalität von 5% auf 1,2% herabgedrückt wurde. Das Serum beeinflußte sowohl die allgemeinen als auch die lokalen Symptome sehr günstig. Die zur Injektion nötige Menge betrug in leichteren Fällen 10, in schweren bis 20 ccm. Die Injektion konnte auch wiederholt werden, falls sich nach der ersten Applikatien innerhalb 24 Stunden keine Besserung zeigte. Bei Puerperalsepsis erwies es sich nur in den Fällen wirksam, wo Streptokokken als Ursache nachgewiesen wurden. Gegen Bacterium coli zeigte es keine Wirkung. Daraus zieht Marmorek den Schluß, daß die Beurteilung der Heilkraft seines Serums nur auf Grund der bakteriologischen Untersuchung möglich sei. Die kombinierte Behandlung der Diphterie mit Antistreptokokkenserum in Fällen, wo der Streptokokkus nachgewiesen wurde, ergab auch ermutigende Resultate. Das Serum wurde auch bei Scharlach versucht, hier wurde es in Mengen von 10—80 ccm, je nach der Schwere der Erkrankung, angewendet und auch mit sehr gutem Erfolg. Unter seiner Wirkung sank die Temperatur, verschwand das Albumen im Urin und, was besonders hervorzuheben ist, ging die Drüsenschwellung am Halse zurück. Mit seiner Hilfe war es auch möglich, schwere Komplikationen zu verhüten.

Es ist selbstverständlich, daß das Hervortreten Marmoreks (19) mit Publikationen über dieses neue, so viel versprechende Heilmittel gegen Streptokokkeninfektion großes Aufsehen erregte und ihm zahlreiche Nachfolger erwarb: in Frankreich, Deutschland, England, Italien, überall

wurde Antistreptokokkenserum hergestellt und an Menschen und Tieren erprobt. Die klinischen Erfahrungen bestätigten aber die vielversprechenden Hoffnungen nicht, da es sich ganz unwirksam erwies, so daß es zur Zeit, besonders in Deutschland, fast garnicht angewendet wird.

Manche wollten den Grund solcher Mißerfolge darin suchen, daß das Marmoreksche Serum auf einem falschen Prinzipe beruhe, welches eine Identität der Virulenz für Tiere und Menschen voraussetzt. Daß diese Annahme nicht richtig war, bewiesen schon Koch und Petruschky (5), die sehr geschwächte Individuen, nämlich Karzinomkranke, mit für Kaninchen hochvirulenten Streptokokken injizierten und zwar in einer Dosis, welche die für die Tiere tödliche um ein millionenfaches übertraf. Dabei konnten sie sogar keine lokale Reaktion konstatieren. Eine ähnliche Beobachtuug machte später Tavel (26), der bei Einspritzung Marmorekscher Streptokokken bei Karzinomkranken weder eine lokale, noch eine allgemeine Reaktion beobachten konnte.

Auch Versuche von Aronson (8) zeigten, daß die zu verschiedenen Krankheitsgruppen gehörigen Streptokokken sich durch ganz geringe Pathogenität für die gebräuchlichen Tierarten auszeichnen. Ebenso konstatierte er, daß die Streptokokken, welche durch Mäusepassage einen hohen Grad der Virulenz erlangt haben, unwirksam für junge Hunde, Meerschweinchen und sehr virulent für Kaninchen und Pferde sind. Freilich widerspricht diese Beobachtung einer solchen von Knorr (16), nach welcher die für Kaninchen virulenten Streptokokken für Mäuse ganz unschädlich sind. Weiter wurde festgestellt, daß der Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber der Streptokokkeninfektion nicht bloß zwischen einzelnen Spezien, sondern auch, und sogar in auffallender Stärke, zwischen den einzelnen Individuen einer und derselben Tierart besteht.

Das ungünstigste Urteil, welches man im ganzen über das Marmoreksche Serum fällt, will aber Meyer (20) darin suchen, daß man zur Serumtherapie überhaupt zu einer Zeit greift, wo der Organismus schon zu sehr erschöpft ist, um den fast aufgegebenen Kampf gegen die Infektion von neuem aufzunehmen.

Im Gegensatz zu Marmorek, welcher glaubte, daß alle Streptokokkenarten, die bei menschlicher Infektion beobachtet wurden, nur Varietäten einer einzigen Art darstellen, und daß das Serum, welches mittelst einer Varietät erzielt wird, auch die anderen Arten beeinflussen muß, zeigten Denys (21) und seine Schüler, vor allem aber Van de Velde (22), später auch Tavel (23) durch experimentelle Untersuchungen, daß das betreffende Streptokokkenserum nur auf die homologen Streptokokkenstämme eine sehr intensive Wirkung ausübe, nicht aber auf die heterologen Varietäten, und sie empfahlen daher die Anwendung eines polyvalenten Serums, welches vermittelst der Immunisierung mit verschiedenen Streptokokkenstämmen hergestellt wird und gegen mehrere Stämme wirksam ist. In ihren Versuchen zeigte sich solches Serum viel wirksamer als das Marmoreksche, welches sie auch benutzt hatten. Ihr Serum wurde bei Menschen versucht und zwar in 10 Fällen von Peritonitis post operationem, von denen 7 in Heilung ausgingen. In den 3 übrigen hatten sie keinen Erfolg, aber in zweien davon war es erst in der Agonie appliziert worden. Bei Sepsis puerperalis und Erysipel war das Resultat nach ihren Angaben auch sehr gut und überhaupt desto besser, je früher die Serumanwendung nach Ausbruch der Erkrankung geschah. Die nötige Serumdosis geben sie aber ziemlich hoch an. Sie beträgt nach ihnen in 24 Stunden 100—300 ccm. Als wichtige Bedingung für die Wirksamkeit des Serums

stellten sie die Applikation desselben in der nächsten Nähe des Infektionsherdes fest. Weit entfernt von dem Infektionsherd appliziert, übte das Serum keine Wirkung aus. Obwohl die von belgischen Forschern erzielten Resultate garnicht so schlecht waren, schenkte man ihrem Serum unter dem Einflusse der Erfahrungen, welche man mit dem Marmorekschen gemacht hatte, sehr wenig Aufmerksamkeit, sodaß es fast unbekannt blieb.

Tavel (23—25) hatte, wie die belgischen Forscher, auch zur Herstellung seines Serums mehrere Stämme benutzt mit dem Unterschied, daß, während Denys und seine Schüler den ursprünglichen Virus durch Tierpassage in seiner Virulenz zu steigern versuchten, er von vornherein davon Abstand genommen hat, da er beobachtet hatte, daß ein Streptokokkus, welcher ein Kaninchen in einer Dosis von 1 Millionstel ccm tötete, in einer Menge von 10 ccm für Menschen unschädlich sei, für welche er sich vor der wiederholt angewandten Tierpassage durch eine hohe Pathogenität auszeichnete. Deshalb züchtete er von Menschen gewonnene frische Streptokokken ohne Tierpassage auf besonderen Nährböden weiter. Das Serum von mit solchen Streptokokken behandelten Pferden besaß sowohl präventive, als auch kurative Wirkung. Bei Menschen wurde es bei verschiedenen Streptokokkenerkrankungen mit gutem Erfolge im ganzen in 46 Fällen und später noch in 2 Fällen bei Sepsis post operationem versucht. Dieses Serum, welches vom Schweizerischen Impfinstitut in den Handel gebracht wird, wird besonders von Schweizer Aerzten mit angeblich guten Resultaten angewendet. Von diesem Serum werden zunächst 2—3 Dosen zu je etwa 10 ccm auf einmal und dann jeden folgenden Tag je eine Dosis injiziert bis zum Eintritt der Besserung; in subakuten und chronischen Fällen begnügt man sich mit je einer Dosis aller zwei Tage.

Der Mißerfolg in vorgerückten Fällen wird von Tavel dadurch erklärt, daß entweder das Serum in ungenügender Menge angewendet wird, oder daß die in ihm enthaltenen Amboceptoren nicht genügende Mengen passender Komplemente im Blute der Kranken finden.

Dem Tavelschen Prinzip schlossen sich zuerst Moser (27—28), später Menzer (30—31) und F. Meyer (20) an (das Serum von letzterem ist noch nicht in den Handel gekommen). Von Moser (27—28) wurden zur Immunisierung ausschließlich Scharlachstreptokokken verwendet, die durch direkte Züchtung aus dem Blute verschiedener Scharlachkranker erhalten wurden. Dies ist also auch polyvalentes Serum. Die damit in der klinischen Praxis erzielten Resultate waren ziemlich günstig; es wurde besonders in der Kinderklinik von Escherich (32) in Wien bei scharlachkranken Kindern angewandt. Unter seiner Wirkung beobachtete dieser eine Herabsetzung der Temperatur, Besserung des allgemeinen Zustandes und eine bedeutende Verringerung der Mortalität, welche in 81 Fällen von 13% auf 9% herabgemindert wurde. Bei rechtzeitiger Injektion des Serums konstatierte man auch, daß das Exanthem oft nicht zur vollen Entwicklung kommt und viel rascher als sonst verschwindet.

Auch von anderen Autoren wird über die günstige Wirkung des Moserschen Serums berichtet; so hat es z. B. Bokay (31) in 12 schweren Scharlachfällen angewandt. Die Einzeldosis betrug 100—200 ccm je nach der Schwere des Falles. Später hat Bokay noch über sieben unter Serumbehandlung günstig verlaufene Fälle berichtet. In allen Fällen beeinflusste die Serumeinspritzung besonders günstig das Allgemeinbefinden, den Puls und die Temperatur, auch bewirkte es rasches Abblassen des Exanthems.

Pawlowsky und Scharoff (33) beobachteten vier mit

Moserschen Serum behandelte Scharlachfälle, bei welchen nach der Serumeinspritzung Herabsinken der Temperatur und Besserung der nervösen und allgemeinen Erscheinungen zu konstatieren war. Jedoch trat in 3 davon Urticaria auf. Auch Schick (34) hat in sehr schweren Scharlachfällen günstige Erfolge damit gehabt. Nach der Aerztin Sserebrenikowa (35) starben von 70 von ihr behandelten Scharlachkranken 15 = 21,4%. Darunter von 38 nicht mit Serum behandelten 11 = 28,9%. dagegen von mit Serum behandelten 4 = 12,5%.

Mendelsohn (36) wandte das Mosersche Serum in 4 Fällen mit angeblich gutem Resultate an.

Moltschanoff (37) will nach Erfahrungen in der Moskauer Kinderklinik die Wirkung des Moserschen Serums nur auf die Temperatur und das Allgemeinbefinden der Kranken beobachtet haben. Auf den lokalen Rachenhöhlenprozeß sowie auf die Komplikationen hat das Serum keinen Einfluß. Genau dieselbe Erfahrung machte Istomin (88) im Moskauer Stadthospital bei einer Scharlachepidemie. Dem gegenüber ist das Urteil von Ganghofer (38) über die Serumwirkung ganz negativ: in 8 von ihm behandelten Fällen hat er keine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufes konstatieren können. Auch Heubner (39) hat nach dreijähriger Anwendung des Moserschen Serums (auch solchen von Aronson, Marmorek) in seiner Praxis keine günstigen Resultate zu verzeichnen gehabt.

Zur Herstellung seines Serums isolierte Menzer (30, 31) von den Tonsillen der Gelenkrheumatismuskranken in akutem Stadium Streptokokken und legte mit den Originalkulturen Massenkulturen zur Immunisierung großer Tiere an. Das Serum wurde von der Merckschen Fabrik in den Handel gebracht und fand hauptsächlich Verwendung bei akutem

und chronischem Gelenkrheumatismus, wie auch bei Streptokokkenmischinfektionen der Tuberkulose und bei puerperaler Sepsis. Die Einzeldosen betragen 5—10 ccm. Kontraindiziert wird seine Applikation bei ulceröser Endokarditis, größeren Eiterungen usw. Menzer empfiehlt in akuten Fällen täglich 5—10 ccm zu injizieren und je nach dem rascheren oder langsameren Krankheitsverlauf damit fortzufahren. Im ganzen kommt man mit 50—75 ccm ganz gut aus. Durch Serumbehandlung wird der Prozeß nicht kupiert, sondern nur im natürlichen Heilverlauf wirksam unterstützt. Die Injektion ist stets mit Temperatursteigerung (bis 0,5 C.) und reaktiver Schwellung in den erkrankten Gelenken verbunden, niemals aber in gesunden, weshalb diese Erscheinung nach Menzer als spezifisch bezeichnet wird. Neuerdings wird von Huber (46) behauptet, daß diese Reaktionen in den Gelenken durch Präziptationserscheinungen bedingt sind. v. Lingelsheim (10) betrachtet sie seinerseits vielmehr als „Giftwirkungen“ am locus minoris resistentiae, die dem Serumtherapeuten nichts Neues darstellen.“

Die Publikationen über das Menzer'sche Serum lauten ziemlich günstig, so berichtet Kanel (40) über 21 Fälle von Polyarthritis rheumatica, welche er mit nach Menzer'schen Prinzip hergestelltem Antistreptokokkenserum behandelt hat. Von diesen sind 14 völlig geheilt, einer bedeutend gebessert, während die übrigen 6 vollkommen unbeeinflußt blieben. Die Nebenwirkungen des Serums waren die gewöhnlichen: Erythema, Urticaria und einmal Polyadenitis.

Fromme (41) konstatierte einen guten Erfolg bei einigen Fällen von Endometritis septica und Peritonitis post operativa. Dagegen erwies sich das Serum bei Pyämie, Septikämie und bei Infektionen von längerer Dauer, welche die Eiterherdbildung veranlaßt hatten, als ganz unwirksam.

Schulze (42) berichtet über einen von ihm mit Menzerschen Serum behandelten Fall von Puerperalfieber, der dadurch in seinem Verlauf wesentlich beeinflußt wurde.

Martin (43) will auch bei derselben Gelegenheit eine günstige Wirkung des Serums beobachtet haben, obwohl seine Angaben nicht überzeugend genug sind.

Jung (44) empfiehlt seinerseits das Menzer'sche Serum bei allen puerperalen Prozessen, die nicht lokalisiert sind und als reine Blutinfektion verlaufen. Er selbst hat 2 hoffnungslose Fälle beobachtet, die unter Serumbehandlung in Heilung ausgingen. Genau solch' gute Erfolge hat Mueller (45) bei 5 Wöchnerinnen gehabt, die an schweren Kindbettfieber litten. Seiner Meinung nach muß das Serum möglichst frühzeitig und in großen Dosen angewendet werden, Fälle aber, bei welchen schon klinisch nachweisbare Gewebsveränderungen vorhanden sind, wie z. B. Thrombophlebitis usw. trotzen der Serumbehandlung und sind deshalb von vornherein von der Serumtherapie auszuschließen.

Es bleiben noch bezüglich der Serumherstellung die Aronson'schen Versuche zu erwähnen. Seine erste sich hierauf beziehende Publikation erschien im Jahre 1896. Hierin berichtet er über das Serum, welches er nach 6-monatlicher Vorbehandlung mit durch Tierpassagen hochvirulent gewordenen Streptokokken ($^1/_{1000000}$ tötete ein Kaninchen von 1000 gr. Körpergewicht in zwei Tagen), von Pferden bekam. Dieses Serum übte, an Kaninchen geprüft, in Dosis von 0,2—0,4 gegen eine zehnfache Dosis letalis eine deutlich präventive Kraft aus. Bei Aufbewahrung mit 5% Phenolzusatz verlor es aber seine Wirksamkeit, sodaß es 1 Stunde nach der Infektion appliziert, den Exitus nicht verhüten konnte (Serumdosis 4,0 — Kulturdosis 0,00001).

Nachträgliche klinische Prüfungen sowie weitere Tier-

experimente haben unzweifelhaft bewiesen, daß seine Wirksamkeit eine sehr ungenügende war, was Aronson (48, 49, 8) veranlaßte, seine Versuche fortzusetzen. Dieses Mal wurden die von ihm benutzten Streptokokkenstämme, welche verschiedener Herkunft waren (Diphtherie, Angina, Gelenkrheumatismus, Erysipel u. a.) durch Mäuse- und Kaninchenpassage so hoch virulent gemacht, daß ein Hundertmillionstel ccm genügte, um weiße Mäuse in 36—48 Stunden sicher zu töten. Diese Kulturen waren auch für Kaninchen stark virulent, was mit der Behauptung von Knorr im Widerspruch steht.

Aronson hat sich hauptsächlich mit der Immunisierung von Pferden beschäftigt, welche in gewöhnlicher Weise vorgenommen wurde. Man begann mit einer subcutanen Injektion steigender Mengen anfangs weniger virulenter, später wirksamerer Kulturen. Die Injektion verursachte sowohl Infiltrationen an der Applikationsstelle, als auch 3tägige Temperatursteigerungen und Gewichtsabnahme. Auch kam es während der Vorbehandlung, besonders mit Scharlach-Streptokokkenstämmen, manchmal zu einer Schwellung der Fußgelenke und zur Ausbildung von Endokarditis verrukosa, besonders an den Aortenklappen. Das auf solche Weise nach mehrmonatlicher Behandlung gewonnene Serum wird an Tieren geprüft und zwar am besten an weißen Mäusen, denen absteigende Quantitäten Serum subcutan und 24 Stunden darauf die 10—100fache sicher tötliche Kulturmenge injiziert wird. Das bis jetzt hergestellte Serum entfaltet seine Wirksamkeit bereits in Dosen von 0,0004—0,0005 ccm gegen eine mindestens 10fache tötliche Dosis. Da man solches Serum, von dem 0,01 ccm Mäuse vor der 10—100-fachen tötlichen Minimaldosis von virulenten Streptokokken schützt, einfach als „normal“ bezeichnet, und da 1 ccm

Normalserum eine Immunisierungseinheit enthält, so wird das von Aronson bis jetzt gewonnene Serum nach dieser Definition als ein 20—25faches Normalserum bezeichnet. Dieses Serum besaß auch außer einer schützenden, eine heilende Wirkung. Bei einer Infektion mit der 10fachen tötlichen Dosis konnte das Tier noch nach 6 Stunden mit der 20fachen, nach 24 Stunden mit der 100fachen Immunisierungsdosis gerettet werden. Das Serum von Aronson wird im Institut für experimentelle Therapie staatlich geprüft und von der Chemischen Fabrik auf Aktien vorm. Schering in drei Abfüllungen in den Handel gebracht: 10 ccm (200 Im.-E.), 20 ccm (400 Im.-E.) und 50 ccm (1000 Im.-E.) Die Einzeldosis beträgt je nach der Schwere der Erkrankung 400—1000 I.-E.

Wie aus der zum Aronson'schen Serum von der Fabrik beigegebenen Gebrauchsanweisung ersichtlich ist, enthält es zwei „Quoten" an Immunstoffen, von welchen die eine „Quote" durch Immunisierung von Pferden mit tiervirulenten Streptokokken gewonnen wird, während zur Herstellung anderer „Quoten" von Antikörpern direkt von Menschen stammende Kulturen benutzt werden und in neuester Zeit ausschließlich solche, welche auch für Tiere virulent sind — was die Wertprüfung des Serums an Tieren für beide „Quoten" ermöglicht [Dieudonne (74)].

Im großen und ganzen gehört das Aronson'sche Serum zu den wirksamsten solcher Art, die mit tiervirulenten Streptokokken hergestellt werden. Nach Wassermann wenigstens: „hat es die Berechtigung, daß die Praxis sich dessen mit Interesse annimmt und sieht, wie weit man damit therapeutisch kommt". Freilich sind die bis jetzt damit gemachten klinischen Erfahrungen nicht einstimmig günstig. Nach Baginsky (50, 51) sind, von mit diesen Serum behandelten 54 Scharlachfällen 48 geheilt worden und 6 ge-

storben. Außer dem sehr günstigen Verlauf, welchen die Krankheit nach der Einspritzung stets annahm, war er dabei auch sehr selten von Komplikationen begleitet. Das Serum hat auch keine unangenehmen Nebenwirkungen erzeugt — abgesehen von leichten Spritzenexanthem —, so daß es Baginsky praktischen Aerzten in schweren Fällen ohne Bedenken anzuwenden empfiehlt.

Bumm (52), welcher die Anwendung des Aronson'schen Serums in der Gynäkologie erprobt hatte, teilt mit, daß das Serum in Fällen mit allgemeiner Ausbreitung der Streptokokken, wie bei Septikämie, Pyämie und allgemeiner septischer Peritonitis sogar in größeren Dosen ohne Erfolg blieb. Dagegen beeinflußte es zur Zeit wo nur Erscheinungen einer septischen Endometritis vorhanden waren, dem Krankheitsverlauf sehr günstig. Aus 53 solcher mit Serum behandelter Fälle, waren 21, in welchen die Prognose schon von vornherein gut zu stellen war, dagegen konnten die übrigen 32 als sehr schwer bezeichnet werden. In diesen letzteren Fällen kam die Serumwirkung sehr deutlich zu Tage, denn 6 Fälle ausgenommen, die letal verliefen, gingen die übrigen 26 in völliger Heilung aus.

Eggel (53) stimmt mit Bumm überein, indem er meint, daß bei nicht lokalisierter frischer Streptokokkeninfektion das Serum nicht ohne Einfluß, dagegen bei lokalisierten Prozeßen ohne besondere Wirkung sei.

Klein (54) berichtet über 2 günstig verlaufene Fälle und rät zu weiteren serotherapeutischen Versuchen. Nach seiner Meinung soll die Einzeldosis bei Erwachsenen 60 gr. bei Kindern 30 gr Serum betragen. Die geeignetste Injektionsstelle bietet die Bauchhaut dar.

Angaben von Ganghofer (38) über seine 15 mit Serum behandelten Scharlachfälle sind ganz negativ.

Ebenso ist auch nach Zangenmeister (55) das Aronsonsche Serum bei Menschen noch recht wenig wirksam. Die Streptokokken erlangen im Organismus gegen die Schutzstoffe, die der Körper zu ihrer Vernichtung besitzt, eine gewiße Immunität. Daher ist auch die Zufuhr von nur mäßigen Mengen Immunsubstanzen gegen Streptokokken, wie dies in der Regel nur möglich ist, von allzu minimaler Wirkung. Das entspricht im ganzen den Angaben von Mendelsohn (36), welcher in 165 Scharlacherkrankungen die Wirkung des Aronson'schen Serums kontrollieren konnte. Er hat dabei durchaus den Eindruck bekommen, daß sich unter der serotherapeutischen Behandlung keine wesentliche Beeinflußung eigentlicher Scharlachsymptome gezeigt habe. Keine der häufigen Komplikationen oder Nachkrankheiten ließ sich gänzlich vermeiden, abgesehen davon, daß fast in der Hälfte der vorbehandelten Fälle regelmäßig zwischen den 6. und 13. Tage nach der Einspritzung das Spritzenexanthem auftrat, daß oft nicht lokale, sondern allgemeine Ausbreitung in Form von Urticaria oder Erythem bekam. Das letztere ähnelte, nebenbei bemerkt, oft in auffallender Weise solchem bei den Infektionskrankheiten.

Auch von Meyer (56) publizierte Resultate, die er mit Aronson'schen Serum in 30 prophylaktisch und 20 kurativ behandelten Fällen von Puerperalfieber erziehlte, führen ihn zu dem Schluße, daß die Serumbehandlung überhaupt gar keinen Nutzen für den ganzen Krankheitsverlauf bringe.

Was die Angaben von Zangenmeister anbetrifft, so hält sie Aronson für unberechtigt, da das Serum in den Fällen sehr weit vorgeschrittener Karzinose angewendet wurde.

Aehnlich dem Aronson'schen hat Rueppel (58) sein Serum hergestellt. Er behandelte Pferde mit einem Gemisch zahlreicher, nicht modifizierter Streptokokkenkulturen und

einem bestimmten Teil einer durch Tierpassage zu hoher Virulenz getriebener „Passagekultur“. Dieses Serum enthielt also zwei Quoten, von denen die eine den avirulenten (Originalstämmen von Menschen), die andere den tierpathogenen Stämmen entspricht. Die Virulenz dieser letzten Stämme ist sehr bedeutend, denn dieselben töten eine Maus innerhalb 48 Stunden in einer Menge von $^1/_{0,00000001}$ und Kaninchen in einer Dosis von 0,001 ccm innerhalb 4 Tagen. Die erste Quote wird nach ihrer Schutz- und Heilkraft an Tieren gegenüber den hochvirulenten Passagestämmen geprüft. Ein auf solche Weise ermittelter Gehalt an Antikörpern, welch' letztere vermittels der Immunisierung mit Tierstämmen entstehen, erlaubt auch auf indirekte Weise „einen Rückschluß auf die Anwesenheit und die Menge von Antikörpern, welche von den gleichzeitig zur Immunisierung benutzten Originalstämmen erzeugt worden sind.“ Die meßbaren Passageimmunstoffe dienen als Indicator für den durch die Originalstämme erzeugten Anteil an Immunstoffen. Der Schutzwert dieses Serums betrug bei Mäusen durchschnittlich 0,0005 ccm gegen 0,000001 ccm Kultur und muß also nach Aronson als 20fach normal bezeichnet werden.

Was seine Heilkraft anbetrifft, so gelang es Rueppel die Mäuse, welche mit einer 10fach tötlicheren Dosis infiziert worden waren, 6 Stunden nach erfolgter Infektion mit einer Serummenge von 0,01 ccm, d. h. mit einer 20fachen Schutzdosis am Leben und bei völliger Gesundheit zu erhalten.

Für Kaninchen betrug die tötliche Minimaldosis der Kultur zu jener Zeit 0,005—0,0025 ccm. Die absolut sichere Schutzdosis des Serums gegen das 10fache dieser tötlichen Dosis beträgt 1,0 ccm, während 0,5 ccm nur eine allerdings sehr beträchtliche Verzögerung des Todes (bis 14 Tage) zu bewirken vermag.

In einer Dosis von 1 ccm kann das Serum Kaninchen, 6 Stunden nach erfolgter Infektion mit der doppelten tötlichen Dosis (0,01 ccm) appliziert, am Leben erhalten.

Das Serum von Rueppel wird von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht und wird in folgender Dosierung abgegeben: in Flaschen zu ca. 25 ccm 500 Immunitätsseinheiten: zu 50 ccm — 1000 Imm.-Einheiten; zu 100 ccm — 2000 Imm.-Einheiten. Bei der Wahl der Dosis muß sowohl das Alter der Patienten, als auch die Schwere der Erkrankung berücksichtigt werden. Seine Wirkung ist umso besser, je früher es eingespritzt wird. In der Mehrzahl der Fälle kommt man mit einer subcutanen Einspritzung von 25 ccm aus. Die Indikationen sind dieselben wie bei anderen Streptokokkenseris.

Hier sei noch bemerkt, daß auch von Besredka (59) ein Serum hergestellt wird, welches auf denselben Prinzipien wie die von Rueppel und Aronson beruht.

Ueber das Rueppel'sche Serum liegen auch zahlreiche Publikationen vor. Hier sei z. B. Schwerin (60) erwähnt, der mit diesem Serum 6 Fälle von septischer Perityphlitis behandelt hat, wobei er die betreffende Serumdosis — meist 25 bis 50 ccm — direkt in die Bauchhöhle goß. Von diesen 6 Kranken ist angeblich keiner gestorben.

Es würde zuweit führen, wenn wir hier alle Publikationen, die überhaupt über die Serumtherapie vorliegen, anführen wollten. Es genügen wohl die Arbeiten, welche ich kurz erwähnt habe, um zu zeigen, daß sich einerseits das Antistreptokokkenserum seine Wege in die klinische Praxis gebahnt hat, und andererseits, daß die in dieser Frage herrschende Skepsis noch nicht ganz überwunden ist. Auf allen Gebieten, wo es seine Anwendung findet, trifft man eben so viel Enthusiasmus als auch vorsichtige Zurückhaltung. Während

z. B. in der Gynäkologie solche Autoren wie Walthard (61), Meyer (62), Peram (63), die das Serum an großem Material erprobt hatten, der Meinung sind, daß es den Organismus im Kampfe gegen die Infektion nur wesentlich unterstütze, wollen die anderen an der Hand von Kurven den Beweis einer sicheren Serumwirkung erbringen, so z. B. Raw (64), Hamilton (65), Dungan (67), Spengler (66), u. a. [Martin (43)]. Jedenfalls stimmen alle Autoren darin überein, daß das Serum möglichst früh nach dem Ausbruch der Infektion in möglichst größeren Dosen angewendet werden muß. Was die Applikationsweise anbelangt, wird dabei stets die subcutane der intravenösen vorgezogen, da die letztere viel gefährlicher ist und wie Aronson beobachtet hat, zu lebensbedrohlichen Symptonen, infolge von Präcipitinbildung und daraus folgender Lungenembolie führen kann.

Raw (87) hat sogar das Serum per rectum verabreicht, er nahm zu diesem Zwecke gewöhnlich 20 ccm Serum auf 40 ccm bis 100° erwärmter Kochsalzlösung.

Zum Abschluß der Besprechung über passive Immunisierung bei Streptokokkeninfektion müssen noch die Arbeiten von Jez (68) und v. Leyden (69) genannt werden. Jez versuchte mittels des aus der vena mediana bei Erysipelkranken gewonnenen Serums, das dann demselben Kranken subcutan verabreicht wurde, den entzündlichen Prozeß zu kupieren. Die Serumdosis betrug dabei 5—10 gr. Diese Behandlungsweise wurde von ihm in 10 Erysipelfällen mit angeblich guten Erfolgen versucht.

v. Leyden (69) probierte mit Serum von Scharlach-Rekonvaleszenten den Verlauf von Scharlach zu beeinflussen. Die Serumdosis betrug 10—20 ccm, hatte aber in 12 Fällen angewendet, nur in dreien eine eklatante Wirkung. Die übrigen 9 blieben unbeeinflußt.

Ueber die Bekämpfung der Streptokokkeninfektion bei Menschen sei hier noch erwähnt, daß man sie nicht bloß auf dem Wege der passiven, sondern auch der aktiven Immunisierung versucht hatte. Hier ist Polano (70) zu nennen, der sich selbst und 60 Fälle von Wöchnerinnen, schwangeren und gynäkologisch kranken Frauen aktiv immunisiert hatte. Auf Grund seiner Erfahrungen hält er diese Methode für prophylaktische Zwecke als für experimentell begründet. Solche prophylaktische Impfungen mit Streptokokkenkulturen hat auch Gabritschewsky (71) bei Scharlach empfohlen. Ob dieses Vaccin aber als Schutzmittel viel verspricht, ist nach der Behauptung von Colombo (72) aus ca. 13,000 bis Oktober 1907 in Rußland registrierten Fällen nicht ersichtlich. Ebenso sind die Resultate, welche Zlatogoroff (73) bei Anwendung des Vaccins nach Gabritschewsky bekommen hatte, nicht bindend.

Außer den oben angeführten Serumpräparaten sind noch manche andere in Amerika, Frankreich und Rußland erschienen, die aber nicht viel Anwendung fanden und bald wieder verschwanden. Von solchen seien erwähnt die Präparate von Merieux et Carre-Lyon-Vaixe, von Roger und Charrin-Caix et Remy, der Société chimique des scienes du Rhône-Lyon, von Buroughs, Wellkome & Co., des British Institute of Preventive Medicin usw [Lingelsheim (10)].

Wenn ich alles über Serumpräparate gesagte kurz rekapituliere, so kann man unter den wichtigsten nach Dieudonne (74) drei Arten unterscheiden, nämlich solche welche hergestellt sind:

1. mit möglichst vielen, direkt vom Menschen stammenden Originalstämmen ohne Tierpassage — nach Tavel, Moser, Menzer und Meyer;

2. mit tiervirulenten Passagestämmen nach Marmorek;

3. sowohl mit tiervirulenten Passagestämmen, als mit virulenten von Menschen stammenden Originalstämmen nach Aronson und Rueppel.

Alle drei Serumarten haben das gemeinschaftliche, daß sie mit verschiedenen Stämmen gewonnen werden und infolgedessen alle polyvalent oder multipartial sind. Die Entscheidung, welche von den Methoden, die die verschiedenen Forscher empfehlen, für Lieferung des therapeutisch wirksamen Serums sich am besten bewährt, ist vorläufig nicht möglich zu treffen. Denn zur quantitativen Bestimmung von jeder in diesem Sera enthaltenen Menge Antikörper fehlt vorläufig die exakte Methode. Die Serumprüfung an Tieren, die sich in anderen Fällen so gut bewährt, kann hier nicht ohne weiteres als maßgebend angesehen werden. Der Serumwert wird nach seinen Inhalt an Antikörpern bestimmt, der Gehalt an Antikörpern steht aber in direkter Beziehung zur Virulenz der betreffenden Mikroorganismen. Wenn aber, wie es sicher bewiesen ist, ein und derselbe Streptokokkus einen ganz verschiedenen Virulenzgrad im Tier- und Menschenkörper besitzt, so können wir, von vornherein erwarten, daß für Tiere stark virulente Streptokokken solche Mengen von Impfstoffen liefern, die sich als ganz ungenügend für die Heil- und Schutzwirkung im menschlichen Körper gegen virulente Streptokokken erweisen werden. Aber ohne Wertbestimmung gibt es keine richtige Schätzung der Wirksamkeit, welche das Serum besitzt.

Und wenn gegen das Serum von Marmorek und frühere Serumarten von Aronson der Vorwurf erhoben werden konnte, daß dieses Serum nur solche Immunstoffe enthielte, welche von in ihren biologischen Eigenschaften stark modifizierten (Passage-)Kulturen herrühren, und daß infolgedessen

sein therapeutischer Wert als fraglich erscheinen müsse, so ist gegen das Serum vom Typus Tavel und Moser schon lange die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß dieses Serum gegenüber tiervirulenten Kulturen vollständig unwirksam ist, so daß es ganz unmöglich ist, sich von dem tatsächlichen Vorhandensein von Immunstoffen im Serum durch das Tierexperiment zu überzeugen und den jeweiligen Wert eines solchen Antistreptokokkenserums feststellen zu können.

Freilich wollen, dieses Mangels gut bewußt, die betreffenden Autoren eine neue Methode zur Bestimmung des Serumwertes ausfindig machen. So prüft Moser (27, 28) sein Scharlachserum bevor es zur Anwendung zugelassen wird, jedesmal auf seine Wirksamkeit am Krankenbett. Was die Probe an Menschen anbetrifft, so meint Zangenmeister (55), daß sie mit gleichem Erfolg an Affen ersetzt werden kann.

Menzer (29, 30) seinerseits geht auf andere Weise vor. Er will für die Wertbestimmung seines Antistreptokokkenserums die bekannte hämolytische Fähigkeit der Streptokokken heranziehen. Er meint, daß es vielleicht möglich wäre, die hämolytische Fähigkeit der Gelenkrheumatismus-Streptokokken im Reagensglase gegenüber menschlichem defibriniertem Blut zu studieren und zu erproben, in welchem Grade die Beifügung des Antistreptokokkenserums die Hämolyse zu verhindern vermag.

Lingelsheim (10) bezweifelt aber, ob sich „aus der Herabsetzung der hämolytischen Wirkung brauchbare Grundlagen für die Beurteilung eines Serums werden konstatieren lassen".

Daß die agglutinierende Fähigkeit des Serums von allen Seiten als ganz ungeeignet zur Wertprüfung anerkannt wird, ist genug bekannt.

Die gebräuchlichste Prüfungsmethode des Serums für die Wertbestimmung solcher Sera, die mit tiervirulenten Stämmen gewonnen sind, ist die Aronsonsche (48) und dann die von Neufeld (75) angegebene. Nach Aronson wird hierbei eine solche Serummenge festgestellt, die im Stande ist eine Maus 24 Stunden nach der stattgefundenen Infektion vor der Dosis letalis minima zu schützen. Zur Berechnung der dazu nötigen Serummengen nimmt Aronson analog wie es in Preußen für Schweine-Rotlauf allgemein angenommen ist, 0,01 ccm als Einheit. Das Serum, welches gerade in dieser Dosis seine Schutzwirkung ausübt, wird, als einfach normal bezeichnet: 1 ccm desselben enthält eine Immunisierungseinheit. Das Präparat, welches dieselbe Wirkung mit 0,001 ccm erweist, wird 10fach normal genannt usw.

Lingelsheim (10) betont aber ausdrücklich, daß man sich niemals mit der Bestimmung eines bloß einfachen Wertes begnügen soll, sondern noch weiter zu versuchen, ob es seine schützende Wirkung noch in steigenden Dosen gegen erhebliche Multipla der Dosis letalis ausüben kann.

Denn wenn man zur Prüfung des Serums besonders starke Verdünnungen anwendet, so ist der Fehler nicht ausgeschlossen, daß vielleicht in einzelnen Impfdosen gar kein Virus enthalten ist, während er sich gleichzeitig in anderen Dosen fast in doppelter Menge befindet. Diese Bemerkung veranschaulicht Lingelsheim mit einem Beispiel: er nimmt an, daß ein Kokkus schon die tötliche Dosis darstellt und daß sich in $^1/_{10}$ ccm einer 1000fachen Kulturverdünnung noch 8 Ketten zu 8, 7, 6 . . . . 1 Gliedern befinden. Bei nochmaliger 10facher Verdünnung von z. B. 10 mit $^1/_{10}$ ccm infizierten Tieren werden mindestens 2 gesund bleiben, während einige von den übrigen schon mit erheblicher Multipla der Dosis letalis minima geimpft wurden. Dies wird bei ver-

schiedenen Beobachtern zu ganz verschiedenen Schlüssen über die Serumwirkung führen. Während der eine wegen Ausfall von 2 Tieren $^1/_{10}$ ccm 1000facher Verdünnung nicht als die tötliche Dosis ansehen, sondern ihn in dem doppelten oder 10fachen dieser Menge suchen und dementsprechend das Serum als 10- oder 2fach normal berechnen wird, wird der andere den Serumwert als 20fach normal angeben.

Der angeblich hohe Wert, welchen nach Marmorek sein Serum besitzt, beruht nach der Meinung von vielen wahrscheinlich auf einem ähnlichen Irrtum.

Lingelsheim (10) hat die ursprüngliche Aronsonsche Methode darin modifiziert, daß er nicht Bouillonkulturen oder Agaraufschwemmungen als Infektionsmaterial benutzte, sondern Herzblut der frisch eingegangenen Mäuse. Dies scheint nach seiner Meinung schon deshalb sehr zweckmäßig zu sein, weil in dem Blute der Mäuse der hochvirulente Streptokokkus nicht in Ketten-, sondern in Diplokokken- oder sogar in Monokokken-Form enthalten ist, und zwar bei gleichstarker Infektion bei verschiedenen Mäusen in annähernd gleichmäßigem Quantum.

Die Wertprüfung des Serums besteht nach Neufeld (75) darin, daß eine Reihe von Mäusen eine konstante Serummenge bekommt, und es wird ausschließlich mit nach 24 Stunden verabreichter Kulturmenge variiert. Die Serummenge beträgt nach Neufeld 0,25 ccm und wird den Mäusen intraperitoneal verabreicht. Die Kulturdosis wird meist von 0,1 abgestuft und subcutan am Rücken eingespritzt. Man kann es aber auch umgekehrt machen, das Serum am Rücken und die Kultur intraperitoneal injizieren. Beide Applikationsweisen sind gleichwertig, es kommt dabei nur darauf an, daß die beiden nicht an einer Stelle appliziert werden, da „sonst nicht die spezifischen Resistenzwirkungen auf-

treten können". Das Serum soll nach Neufeld nur dann als spezifisch wirksam bezeichnet werden, wenn es in Mengen von 0,25 ccm mindestens gegen 0,001 Kultur schützt.

Was gegen alle diese Methoden der Serumprüfung an Tieren einzuwenden ist, wurde schon oben eingehend besprochen.

### Mechanismus der Streptokokken-Immunität.

Der Mechanismus der Antistreptokokkenserumwirkung ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es ist aber längst und sicher bekannt, daß es nicht zu den antitoxischen gehört. Nach Untersuchungen von Aronson (48) enthalten selbst die virulenten und am reichlichsten gewachsenen Streptokokkenkulturen nur sehr geringe Mengen von Toxin. Auch nach Lingelsheim (10) und Simon (76) sind die Streptokokken „keine permanenten Toxinbildner". Die Toxinproduktion wird bei Streptokokken nur unter besonderen Umständen ausgelöst, nämlich unter der das Wachstum hemmenden Einwirkung der bakteriziden Körpersäfte, sei es im Tierkörper selbst [Lingelsheim (77)] oder in der Kultur [Simon (76)]. Wenn aber diese Mikroorganismen nur in geringen Mengen und nur unter besonderen Umständen die Toxine zu produzieren vermögen, so ist nicht zu erwarten, daß im Serum, der die Infektion überstandenen Tiere Antitoxine gebildet werden.

Das Antistreptokokkenserum hemmt das Wachstum der Bakterien, aber in sehr geringem Maße. Das haben schon Denys und Leclef (78) feststellen können. Die Auszählung der Kolonien auf den Platten, welche einige Zeit nach der Aussaat der Streptokokken im Normal- und Immunserum vorgenommen wird, ergibt für Normalserum viel höhere Zahlen als für Immunserum. Nach Denys und Leclef ist

dieser Unterschied nur in der ersten Zeit nach der Aussaat zu konstatieren, später, z. B. nach 24 Stunden, wird er vollständig ausgeglichen. Sie ziehen daraus den Schluß, daß das Immunserum nur hemmende, aber nicht mikrobizide Wirkungen auf die Keime ausübt. Tavel (26) hat auch das Serum auf seine bakterizide Kraft geprüft, ist aber im Gegensatz zu Denys und Leclef zu positiven Schlüssen gekommen. Jedenfalls gibt er zu, daß die bakterizide Wirkung des Serums zu unbedeutend sei, um damit allein ihre heilende Wirkung erklären zu können. In dieser Ansicht stimmt auch Lingelsheim mit ihm überein.

Andere Forscher, wie Neufeld und Rimpau (79, 80) haben auf Grund eigener Versuche keine bakterizide Wirkung des Immunserums feststellen können. Jedenfalls ist es eine allgemein anerkannte Tatsache, daß das Antistreptokokkenserum nicht zu dem Typus der bakteriziden Sera passt. Nach Wassermann (81) aber steht es solchen am nächsten schon aus dem Grunde, da der Organismus verschiedener Tiere bei seiner Wirkung eine Rolle spielt. So kann ein bestimmtes Serum, wie es z. B. das Aronsonsche ist, weit wirksamer bei Mäusen als bei Kaninchen sein. Von dem Standpunkte ausgehend, daß die Wirkung solcher Sera von der Anwesenheit zweier Komponenten: Komplement und Amboceptor abhänge, glaubt Wassermann seine ungenügende Wirkung in einigen Fällen dadurch erklären zu können, daß der betreffende Organismus ungenügende Mengen passender Komplemente liefert. Obwohl auch Aronson (48) die in dem Antistreptokokkenserum enthaltenen Antikörper auf Grund ihrer großen Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Einflüssen (durch Erwärmen auf 62—63° innerhalb einer Stunde, sowie Zusatz von 4% Trikresol, wird das Serum in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigt) den Ehrlichschen

Amboceptoren zuzählt, glaubt er aber, daß die zu denjenigen gehören, welche von Streptokokken nicht verankert werden. Diesen Schluß zog er auf Grund folgender Versuchsanordnung: er mischte eintägige gut entwickelte Bouillonkultur und zur Kontrolle sterile Nährbouillon mit Immunserum im Verhältnis 1:20 und ließ sie 5—6 Stunden im Brutschrank. Danach wurde der obere klare Teil der Flüssigkeit vorsichtig abgegossen und mit 4% Trikresol versetzt, um die zufällig übergegangenen einzelnen Kokken zu vernichten. Am nächsten Tage wurde der Gehalt dieser beiden Mischungen an Antikörpern nach der Methode von Aronson an Mäusen, welche 24 Stunden später infiziert wurden, geprüft. Die Prüfung ergab gleiche Mengen von Antikörpern in beiden Versuchsreihen.

Besredka (59) geht noch weiter, er behauptet, daß die Wirksamkeit des Antistreptokokkenserums garnicht auf der Anwesenheit der Amboceptoren beruhe. Zu diesem Schluß führt ihn die Tatsache, daß er im hoch wirksamen Aronsonschen Serum nach der Methode von Borde-Gangou keine Fixator feststellen konnte: das mit Streptokokken vermischte Immunserum verursachte bei Zusatz von Blutkörperchen genau so starke Hämolyse wie das Normalserum. Dagegen konnte er in seinem Antistreptokokkenserum diesen Fixator sicher nachweisen. Da sich aber die beiden untersuchten Sera durch hohe Heil- und Schutzkraft auszeichneten, kommt Besredka zu dem Schlusse, daß hier nicht der Amboceptor, sondern etwas anderes die Hauptrolle spielt. Diese Versuche sind insofern interessant, als sie deutlich zeigen, daß die wirksamen Substanzen des Antistreptokokkenserums mit den bis jetzt bekannten Antikörpern nicht indentisch sind.

Unter der Einwirkung des Immunserums ändern die Streptokokken ihre äußere Gestalt garnicht. Dies wird auf

Grund mikroskopischer Beobachtung von vielen Forschern behauptet, so von Roger (11), Bordet (82), Marchand, Neufeld und Rimpau (79, 80) u. a. Bei der Prüfung gegen wenig virulente Stämme, treten nur manchesmal Quellungserscheinungen und Abnahme der Färbbarkeit auf, was z. B. Menzer (23) beschrieben hat.

Neuerdings wird der Phagozytose große Aufmerksamkeit zugewandt, welche sowohl in der ganzen Frage der Streptokokkenimmunität, als auch bei den Pneumokokken eine nicht unbedeutende Rolle zu spielen scheint. Und umsomehr, als die Arbeiten von Neufeld und Rimpau die ganze Frage in einem ganz neuen Lichte erscheinen lassen und der „mystische Kampf", der sich zwischen Bakterien und Leukozyten abspielt, aus dem Gebiete der teleologischen Betrachtung (wie sich die Gegner der Metschnikoffschen Theorie auszudrücken pflegen) auf den festen Boden der allgemein anerkannten Tatsachen überzuführen versuchen. Ich meine dabei die Theorie der Bakteriotropine, auf welche ich noch später zurückkomme. Freilich ist die Frage über Bakteriotropine praktisch nicht so einfach, wie man es sich theoretisch denken kann.

Die Beteiligung der Leukozyten an der Streptokokkeninfektion ist von Bordet (82) beobachtet worden. Er konnte nämlich feststellen, daß sich immunisierte Tiere bei Streptokokkeninfektion ganz anders verhalten als normale. Bei mit Immunserum vorbehandelten Meerschweinchen, welche nachträglich eine bestimmte Menge von Virus intraperitoneal bekommen hatten, konnte er in von Zeit zu Zeit gemachten Exsudatentnahmen eine sehr starke Phagozytose konstatieren, während sie bei gleichzeitig infizierten aber nicht vorbehandelten Meerschweinchen vollständig ausblieb. Das war umso auffallender, als die Leukozyten im letzteren Falle

garnicht gelähmt oder geschädigt wurden. Alle ihre vitalen Eigenschaften sowie die Freßtätigkeit blieben durchaus gut erhalten. Wenn man solchem Exsudat leicht phagozytierbare Bakterien, wie z. B. proteus vulgaris oder Diphteriebazillen zusetzte, so wurden sie von denselben Phagozyten, die sich gegenüber den Streptokokken ganz indifferent verhielten, sehr schnell absorbiert. Dieses auffällige Phänomen wurde später von v. Lingelsheim (89) bestätigt. Es liegen aber weitere interessante Mitteilungen von anderen Autoren über das Verhalten der Leukozyten bei der Streptokokkeninfektion vor. So haben Denys (78) und seine Schüler beobachtet, daß während sich im Normalserum mit Zusatz von Leukozyten die virulenten Streptokokken ziemlich gut entwickeln, im Immunserum bei gleicher Versuchsanordnung eine starke Hemmung ihres Wachstums eintritt. Im ersteren Falle war die Phagozytose nur sehr gering, im letzteren dagegen sehr intensiv. Das Verhalten der Leukozyten im Immunserum im Reagensglase entsprach vollständig solchem im immunisierten Organismus. Die Normal- und Immunkaninchen bekamen subkutan am Ohr eingespritzt eine gleiche Menge (0,1 -0,2) vollvirulenter 24-stündiger Streptokokkenkultur. Nach einiger Zeit konnte man bei beiden Versuchstieren eine starke Ansammlung der Leukozyten an der Infektionsstelle feststellen, und während sie in beiden Fällen gleich intensiv blieb, war das Verhalten der Leukozyten dagegen sehr verschieden. In ersterem wie in vitro wurden die Streptokokken nicht von Leukozyten aufgenommen und konnten sich ungehindert weiter vermehren, dagegen erreichte die Phagozytose bei den Immunkaninchen bald eine solche Höhe, daß kein Mikroorganismus mehr frei liegen blieb. Die Resultate in vitro waren also solchen in vivo analog. Es wurde auch weiter von Denys und Mennes (84) festgestellt, daß wenn ein mit

Antistreptokokkenserum vorbehandeltes Kaninchen, in ein Ohr Streptokokken, in das andere Pneumokokken injiziert bekam, die mikroskopische Untersuchung der an der Inokulationsstelle vorhandenen Flüssigkeit zeigte, daß es nur Streptokokken waren, die der Phagozytose verfielen. Die Pneumokokken blieben frei und vermehrten sich weiter bis das Tier an Pneumokokkensepsis zu Grunde ging. Wenn das Tier aber mit Antipneumokokkenserum vorbehandelt war, so konnte man gerade ein umgekehrtes Verhältnis beobachten: es waren ausschließlich die Pneumokokken, welche von Phagozytose aufgenommen wurden. In solchem Falle ging das Tier an Streptokokkensepsis ein. Dasselbe Verhalten konnte man beobachten, wenn man ein Gemisch von Pneumo- und Streptokokken in dasselbe Ohr eingespritzt hatte. Je nach dem Serum, welches man zur Vorbehandlung des Tieres benutzte, spielte sich die Phagozytose unter einer entsprechenden Bakterienart ab. Hier also, wie in den Versuchen von Bordet machten die Leukozyten unter den verschiedenen Mikroorganismen, die innig vermischt im Infektionsherde vorhanden waren, sozusagen ein Wahl. Aus diesen Versuchen geht also klar genug hervor, daß sich die Serumwirkung nicht nur auf die Bakterien bezieht, sondern auch in der intimsten Weise mit Phagozytose verbunden ist, welche sie auf spezifische Weise in diese oder jene Richtung leitet.

Zu den Autoren, welche der Phagozytose eine bedeutende Rolle bei der Heilung der Streptokokkeninfektion zuzuschreiben sind außer Neufeld und Rimpau (79, 80), noch Aronson (57), Michaelis (85), Zangenmeister (55), Bergey (86) und Bumm (52) zu nennen. Der letztere Forscher konnte konstatieren, daß unter der Serumbehandlung bei Endometritis septica die im Lochialsekret vorgefundenen

Leukozyten eine sehr lebhafte Aufnahme der Streptokokken zeigen, während man unter gewöhnlichen Verhältnissen meist Streptokokkenketten frei zwischen den Phagozyten liegend findet. Auf Grund seiner klinischen Erfahrung will er sogar behaupten, daß die Zunahme der Phagozytose stets als ein günstiges Zeichen angenommen werden darf und immer in den Fällen eintritt, welche in Heilung ausgehen. Deshalb wird von ihm der Befund im Lochialsekret zur Stellung der Prognose und Beurteilung der Wirksamkeit des angewandten Serums nicht nur benutzt, sondern auch empfohlen.

## Bakteriotropine.

Bei dem Ueberblick aller Theorien, die zur Erklärung des Zustandekommens sowohl passiver als auch aktiver Pneumo- und Streptokokken-Immunität von verschiedenen Forschern aufgestellt wurden, wird man sich zum Schlusse berechtigt fühlen, daß die Antistreptokokken- und Pneumokokken-Sera jedenfalls nicht zu dem Typus der bis jetzt bekannten antitoxischen als auch bakteriziden Sera genau passen. Trotzdem besitzen sie, wenigstens einige von ihnen, eine heilende und schützende Kraft in hohem Maße, wie es z. B. bei dem Aronsonschen Antistreptokokkenserum der Fall ist.

Es war zuerst Metschnikoff (1) gewesen, der die Vermutung aussprach, daß die Sera solcher Art vermittelst der in ihnen enthaltenen Stimuline ihre heilende und schützende Kraft entfalten. Im Bezug auf das Antistreptokokkenserum wurde dies besonders von Besredka (2) hervorgehoben. Obwohl die Mehrzahl der Forscher heutzutage auf dem Standpunkte steht, daß sowohl bei der Pneumonie- als auch bei der Streptokokkenimmunität die Phagozytose

wenn nicht eine ausschließliche, so doch eine bedeutende Rolle spielt, wird aber diese stimulierende Wirkung des Serums ganz anders aufgefaßt. Nach neueren Anschauungen wirken diese Stimuline nicht auf die Leukozyten, sondern auf die Bakterien, die dadurch viel leichter der Ausbeutung der Phagozyten verfallen. Nach dem Vorgange von Neufeld wird dies ganz einfach bewiesen. Man mischt in einem Reagensglase Serum und Leukozyten, in einem anderen Serum und Streptokokken, läßt diese Mischungen eine zeitlang stehen, zentrifugiert dann beide Röhrchen, gießt die überstehende Flüssigkeit ab, wäscht den Bodensatz mit Kochsalzlösung und setzt zu mit Serum vorbehandelten Leukozyten betreffende Bakterien und zu vorbehandelten Bakterien frische Leukozyten zu. Im ersteren Falle beobachtet man keine Phagozytose, im letzteren ist dieses Phänomen sehr ausgesprochen. Die Substanzen, welche die Bakterien so umstimmen, daß sie leicht der Phagozytose verfallen, werden von Neufeld und Rimpau Bakteriotropine, von Wright Opsonine genannt.

Auf der Anwesenheit dieser Bakteriotropine beruht nach Neufeld und Rimpau (5) ausschließlich die Wirksamkeit der Pneumokokken- sowie Streptokokkenimmunsera, welche deshalb zum Typus der reinen bakteriotropen Sera gehören. Diese Bakteriotropine stellen spezifische Antikörper dar, welche nichts weiter als abgestoßene Rezeptoren der Körperzellen sind, die eine spezifische Affinität nur zu denjenigen Bakterien besitzen, denen sie ihre Entstehung verdanken. Entsprechend der Anschauung der Seitenkettentheorie werden diese Antikörper von den Bakterien gebunden und zwar von solchen Rezeptoren der Bakterien, welche die Träger der Virulenz sind, wodurch diese Rezeptoren außer Funktion gesetzt werden und damit den virulenten Bakterien „die Waffe

entwenden, mit welcher sie den Körper bedrohen". Dabei erfahren die Bakterien „eine Aenderung des physikalisch-chemischen Zustandes ihres Leibes. Ein bestimmter Teil derselben wird in lösliche Modifikation übergeführt, infolgedessen wird die Zelle von einer ganz dünnen Schicht umgeben, welche einen Stoff enthält, den wir uns als einen Reiz oder Schmeckstoff für die Phagozytose vorstellen müssen". Die auf solche Weise umgestimmten Bakterien werden von Phagozyten aufgenommen, und in ihrem Innern bald verdaut und aufgelöst. Ob die Bakteriotropine nur als Vermittler der Phagozytose dienen, oder ob sie sich auch an der intracellulären Verdauung in Form eines Ampoceptoren beteiligen, der im Inneren der Zelle von einem passenden Komplement gebunden wird, suchte Neufeld dadurch zu entscheiden, daß er sich bemühte, dieses in Leukozyten vermeintlich enthaltene Komplement zu isolieren. Hierzu hat er Maceration bis 37°, die Extraktion mit inaktiviertem Serum fremder Tierarten, auch wiederholtes Gefrieren und Auftauen benutzt, auch machte er einige Versuche mit dem „leukotoxischen Serum", welches er durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit leukozytenhaltigem Material von Kaninchen gewann. Es gelang ihm aber auf keine Weise aus den Leukozytenstoffen eine Lösung zu erhalten, die, sei es für sich allein, sei es nach Hinzufügung von Immunkörpern in Gestalt spezifischen Serums, seine virulenten Strepto- und Pneumokokken aufzulösen im Stande waren. Hier sei aber bemerkt, daß diese Beobachtung mit einer solchen von Pettersson (14) in Widerspruch steht, welcher eine bakterizide Wirkung der Leukozytenextrakte gegenüber Pneumo- und Streptokokken sicher nachweisen konnte.

In einer ganzen Reihe von Plattenversuchen haben sich Neufeld und Rimpau davon vergewissert, daß ihre von

Immunkaninchen stammenden Antipneumo- sowie Antistreptokokkensera weder im frischen Zustande, noch bei Zusatz von einem Komplement, eine Abtötung der Keime verursachen. Auch bei mikroskopischen Beobachtungen ergab sich keine extracelluläre Auflösung der Bakterien. Im Blute war also kein Komplement vorhanden, es war aber die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß es sich im Organ befinde. Die Versuche mit Verreibung der Leber und Milz von Immuntieren fielen jedoch negativ aus. Da auch die Tatsache, daß in der Bauchhöhle von Mäusen unter der Einwirkung des Immunserums keine extracelluläre Auflösung auftrat, gegen bakterizide Eigenschaften des Immunantiserums sprach, schlugen Neufeld und Rimpau einen anderen Weg zur Erklärung der Wirkung von Pneumo- und Streptokokken-Immunsera ein. Sie bedienten sich dabei der Methode, welche zuerst im Jahre 1895 von den belgischen Forscher Denys und seinen Schülern Leclef (3) und Mennes (26) benutzt und empfohlen wurde. Diesen Forschern gebührt übrigens das Verdienst, die Beteiligung des Serums bei dem Zustandekommen der Phagozytose zu allererst festgestellt zu haben. Das Verfahren ist ganz einfach: sie brachten im Reagensglase Kaninchenleukozyten mit virulenten Strepto- bezw. Pneumokokken zusammen und fügten teils Normal-, teils Immunserum hinzu. Im ersteren Falle konstatierten sie eine sehr lebhafte Phagozytose, im zweiten ihr fast völliges Ausbleiben. Diese Beobachtungen wurden von Denys's Schüler Margand (15) dahin ergänzt, daß die Phagozytose der virulenten Bakterien nur im Immunserum stattfindet, während sie im Normalserum völlig ausbleibt. Daraus, daß die Phagozytose gleich stark blieb, unabhängig davon ob man die Leukozyten von einen immunisierten oder Normaltier benutzte, zog Denys den Schluß,

daß dieses Phänomen ausschließlich dem Serum zu verdanken sei, und nicht etwa den Leukozyten von immunisierten Tieren. Neufeld hat diese Methode sowie die Prinzipien, welche von der Denys'schen Schule in der Lehre der Pneumo- und Streptokokken-Immunität aufgestellt waren, weiter ausgearbeitet und zur Grundlage seiner eignen Lehre von den Bakteriotropinen gemacht. Wie schon erwähnt, zählt Neufeld die bakteriotropen Substanzen den echten Immunkörpern zu, welche in der Normalsera garnicht auftreten und sich erst im Laufe der Infektion bilden. Das regelmäßige Auftreten und die Zunahme dieses Stoffes während der Immunisierung, hatte er bei seinen mit Strepto- und Pneumokokken behandelten Tieren nachweisen können. Auch in einem Falle von kroupöser Pneumonie beim Menschen sah er sie in dem 36 Stunden vor der Krisis entnommenen Blute. In seiner letzten Monographie stellt er die Hypothese auf, daß sich im Verlaufe der Pneumonie diese Tropine im Blute anhäufen und die Krisis herbeiführen. Ob das auch im Verlaufe der Streptokokkeninfektion beim Menschen der Fall sein soll, ist aus seiner letzten Arbeit nicht klar genug zu ersehen. In seinen früheren Mitteilungen leugnet er überhaupt das Auftreten der Immunkörper im Serum der mit Streptokokken behafteten Menschen.

Die bakteriotropen Antikörper bedürfen zu ihrer Wirkung eines Hinzutretens des Komplements nicht, sind also nicht komplexer Natur und müssen deshalb als Rezeptoren zweiter Ordnung aufgefaßt werden. Mit Agglutinien sind sie aber nicht identisch, da Neufeld und Rimpau (5) das Serum von einem Kaninchen erhalten haben, welches auf Streptokokken stark bakteriop, aber garnicht agglutinierend wirkte. Mit bakteriolytischen Stoffen sind die Bakteriotropine auch nicht zu identifizieren, wenigstens nach der

Analogie der Beobachtung über das Verhalten der Hämotropine zu den Hämolysinen. Die Versuche von Töpfer und Neufeld (12) zeigten nämlich, daß „das Serum von Tieren, die mit einer fremden Blutart vorbehandelt wurden, in der Regel sowohl Hämolyse, als auch Phagozytose dieser Blutkörperchen hervorzurufen im Stande war, daß aber bei einer bestimmten Kombination, nämlich bei der Immunisierung von Kaninchen mit Meerschweinchenblut zwar Hämolysin, aber kein Hämotropin gebildet wurde."

Auch von Wright's Opsonien sind die Bakteriotropine vollständig zu trennen: erstens auf Grund ihrer Widerstandsfähigkeit gegen verschiedene äußere Einflüße, so z. B. Erhitzen auf 55 –60°, Zusatz von Phenol und längeres Aufbewahren, als auch auf Grund ihrer Konstitution und des Auftretens nur im Immunserum.

Was die Opsonine anbetrifft, so sind sie schon von Wright (16) definiert in dem Sinne, daß es die thermolabilen Körper sind, die im Normalserum auftreten und auch im Immunserum aufgefunden werden. Diese Defination will Neufeld dahin ergänzen, daß die Obsonine einen komplexen Bau besitzen, und daß ihre Aktivität auf dem Zusammenwirken des opsonischen Amboceptors und Komplement beruhe. Zu letzterem Schlusse kommt er wieder auf Grund seiner Beobachtung über die Blutkörperchen. Er hat zuerst die kleinsten Dosen eines spezifischen, durch Immunisierung mit Blutkörperchen erhaltenen Serums festgestellt, die noch hämolytische und hämotrope Wirkung ausüben. Dann ging er mit diesen Dosen herunter und fügte kleine Mengen von dem Komplement hinzu. „Es gelang oft auf diese Weise eine deutliche Phagozytose zu erzielen, die nur durch das Zusammenwirken kleinster Mengen von einem hämolytischen Amboceptor und Komplement erklärt werden kann."

Es würde zuweit führen, die verschiedenen Meinungen, welche über die Konstitution der Obsonine und Bakteriotropine in der Literatur existieren, hier darzulegen. Die Anschauungen gehen über diesen Punkt sehr auseinander, abgesehen davon, daß außerdem der Begriff Immun-Opsonine und Bakteriotropine vielfach zusammengeworfen wird, was nach Neufeld auf alle Fälle vermieden werden soll. Ob man das Recht zu diesem scharfen Auseinanderhalten der beiden Stoffe hat, können nur die weiteren Untersuchungen zeigen. Denn obwohl die Literatar über die Opsonine sehr umfangreich ist, sind verhältnismäßig wenig Arbeiten vorhanden, in welchen die Untersuchungen der Immunopsonine unter Berücksichtigung der von Neufeld präzis aufgestellten Methoden geschah. Und wenn man noch bedenkt, daß viele Opsonin-Untersuchungen ohne Beachtung sowohl der spontan Phagozytose als auch der Kulturvirulenz vorgenommen wurden, so wird man allerdings dessen sicher, daß das vorliegende Material trotz seines Reichtums, noch immer zur sicheren Entscheidung der Frage sehr ungenügend ist.

Inwieweit die Methode von Neufeld zur Trennung der Opsonine von den Bakteriotropinen sich bewährt, wird also das Weitere zeigen. Daß sie aber viele Mängel der Wright'schen Methode teilt, ist auch nicht zu verschweigen. Obwohl die Bestimmung des bakteriotropen Serums nicht auf Grund der Feststellung vom phagozytären Index, sondern auf Grund der Austitrierung vorgenommen wird, sodaß man auf solche Weise allen Vorwürfen aus dem Wege geht, die gegen die Auszählung der Bakterien von allen Seiten erhoben wurden, bleibt die Genauigkeit, mit welcher man die Stärke der bakteriotropen Wirkung beurteilt, nur in bestimmten Grenzen. So spielt auch hier wie in der Methode von Wright die Färbung eine sehr große Rolle. Auch

ist die Menge der zum Versuch angewandten Bakterien und Leukozyten sehr wichtig und ausschlaggebend. Wir besitzen zur Zeit keine sichere Methode, die diese Menge „exakt" bestimmen kann. Und abgesehen davon, kann die bestimmte Menge nicht als Maß für alle Fälle giltig sein, denn es ist bekannt, daß sogar unter virulenten Bakterien die verschiedenen Stämme verschieden phagozytiert werden. In jedem einzelnen Falle hat man also mit individuellen Eigenschaften des betreffenden Stammes zu rechnen. Und das macht sehr große Schwierigkeiten, wenn man mit der großen Zahl von Stämmen arbeitet.

Ich will hier folgenden Satz von Neufeld anführen: „es ist (sagt er) von besonderer Wichtigkeit, das richtige Verhältnis zwischen der Menge der zuzusetzenden Bakterien und Zellen zu treffen: auch hier gilt es optimale Bedingungen für den Eintritt der Phagozytose herzustellen. Im allgemeinen ist es besser, die Bakterienmenge zu groß, als zu klein zu wählen." Er selbst hat etwa 3 Oesen Agarkultur in 1,0 Bouillonaufsschwemmung angewendet. Diese Menge erwies sich in Bezug auf die Stämme, mit welchen ich gearbeitet habe, als ungenügend. Ich nahm meist 15 Oesen auf 2 ccm Bouillon. In einigen Fällen war aber diese Zahl zu groß. Zur Zeit, wo die Präparate zur Untersuchung kamen, war die Phagozytose sowohl in der Kontroll- als auch in der eigentlichen Versuchsreihe so bedeutend, daß überhaupt keine richtige Beurteilung der Resultate zulässig war. Man war daher also darauf angewiesen, eine Wiederholung des Versuchs mit fallenden Mengen der Bakterien vorzunehmen, bis man die richtige Menge traf, bei welcher man die Präparate bekam, die einen Vergleich untereinander erlaubten. Es spielt aber nicht allein das gegenseitige Verhältnis der Bakterien zu den Leukozyten eine sehr große

Rolle, sondern auch der Zeitraum, innerhalb welchem man die Phagozytose vor sich gehen läßt. So ist z. B. bei Neufeld und Rimpau angegeben, daß die Phagozytose bei Streptokokken nach ein-, für Pneumokokken nach dreistündigem Einwirken des Immunserums ihre Höhe erreicht. Im allgemeinen ist dies zutreffend, es gibt aber wieder Fälle, wo der ganze Prozeß viel schneller vor sich geht und sich in einem viel kürzerem Zeitraum abspielt, als es im Durchschnitt der Fall ist. Dann kann man sich folgendes vorstellen: in der Kochsalzkontrolle ist die Phagozytose ebenso wie im Normalserum sehr weit vorgeschritten, im Immunserum ist sie aber schon in vielen Leukozyten abgeklungen, die Bakterien sind teilweise in Trümmer umgewandelt, teilweise aufgelöst. Da sie aber von Anfang an in dieser Versuchsreihe stärker war als in der Kontrolle, bekommt man zur Zeit der Untersuchung in allen Versuchsreihen scheinbar eine gleich starke oder annähernd starke Phagozytose.

Bei weniger Uebung oder nicht gut gelungener Färbung wird man also solche Leukozyten, die ihre Aufgabe schon beendet haben, als nicht phagozytiert betrachten und daher aus dem ganzen Versuch falsche Schlüsse ziehen.

Ich komme wieder auf die Bakteriotropine zurück. Sie sollen nach Neufeld als Reaktionsprodukt des Organismus auf hochvirulente Bakterien aufgefaßt werden. Nun möchte ich aber hier fragen, wo liegt die unterste Grenze dieser Virulenz, unter welcher die Bakterien nicht mehr die Bildung des Bakteriotropins, sondern nur des Opsonins hervorzurufen im Stande sind? Uns scheint diese Frage von sehr hohem praktischen Wert. Denn, falls diese Grenze präzis gezogen wird, wird man im Stande sein, von vornherein zu bestimmen, ob der betreffende Stamm die Bakteriotropine zu binden vermag und ob er also zum Reagensglasversuch geeignet ist.

Neufeld und Huene halten solche Stämme für die Untersuchung auf Bakteriotropine ungeeignet, die starke spontane Phagozytose in Kochsalzlösung erweisen, die spontane Phagozytose ist aber für die Schätzung der Virulenz nicht immer maßgebend. Ich habe einen Pneumokokkenstamm beobachten können, der aus dem Blute eines Patienten, welcher unter schweren Symptomen der Pneumokokkensepsis ad Exitum kam, gezüchtet wurde, also sicher sehr virulent war und trotzdem ziemlich stark schon spontan von Leukozyten aufgenommen wurde.

Es sei hier bemerkt, daß jedenfalls die zur Bildung der bakteriologischen Antikörper nötige Virulenz nicht zu hoch zu sein braucht. Das geht wenigstens aus folgendem Satz Neufeld's hervor: „Nun ist nachgewiesen, (Klemperer, Neufeld) daß das Serum von Pneumonierekonvaleszenten in der Regel im Tierversuch eine sehr starke Schutzwirkung gegen hochvirulente Stämme hat. Ich glaube allerdings, daß die von Gebr. Klemperer benutzten Kulturen im Vergleich zu denjenigen, deren sich andere Forscher, wie Emmerich, Mennes, Panne u. a. bedient haben, nicht als „hochvirulent" gelten können.

Uebrigens hat Levaditi gefunden, daß die Tropine auch von avirulenten Kokken gebunden werden. So weit über Bakteriotropine.

Jetzt gehen wir zur Besprechung des experimentellen Teiles meiner Arbeit, die bakteriotropen Substanzen über. Ich habe daraufhin das Serum untersucht, welches von mit Pneumo- oder Streptokokkeninfektion behafteten Menschen stammte.

Ich verfügte über 20 Sera von echter kroupöser Pneumonie, von welchen 14 einmal und 6 von Patienten zweimal entnommen wurden. Von diesen zweimal entnommenen

Seras sind zwei in verschiedenen Zeitabschnitten und mit verschiedenen Bakterienstämmen viermal zur Untersuchung gekommen und eines dreimal. Von den 14 einmal entnommenen Seras sind 3 zweimal untersucht worden. Außerdem wurden weiter 3 Sera von Erysipel-Kranken und 2 von an Sepsis puerperalis post abortum Erkrankten auf Bakteriotropine geprüft. Die Methode der Untersuchung entsprach der von Neufeld und Rimpau angegebenen. Ich brachte einen Tropfen (dabei wurden der Vorschrift von Neufeld gemäß die Pipetten benutzt, welche gleich große Tröpfchen gaben [0,05 ccm]) einer Bakterienemulsion, einen Tropfen Immunserum und zwei Tropfen Leukozytenaufschwemmung im Reagensglase zusammen und ließ die Phagozytose vor sich gehen, indem die Röhrchen in den Brutschrank gebracht und da bei 37° innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes aufbewahrt wurden. Dieser Zeitraum betrug für Streptokokken 1, für Pneumokokken 3 Stunden. Danach kamen die Röhrchen zur Untersuchung. Zur Bestimmung und Beurteilung der Phagozytose wurden Ausstrichpräparate verfertigt. Zu diesem Zweck wurden von dem Bodenansatz, der als dünne Schicht im Reagensglase zurückblieb, zwei Oesen voll abgenommen und auf die Objektträger in geringer Flüssigkeitsmenge aufgetragen. Nach dem Austrocknen in Alkohol-Aether 10 Minuten fixiert und dann mit Mansonschen Methylenblau, welches vor dem Gebrauch mit destilliertem Wasser entsprechend verdünnt wurde, gefärbt. Die Leukozyten stammten aus den peritonealen Exsudaten von Meerschweinchen, welche am vorhergehenden Tage intraperitoneal 10 ccm Bouillon mit Zusatz von einer Messerspitze Aleuronat bekommen hatten. Vor der Einspritzung wurde diese Aleuronatbouillon einige Minuten in den Dampftopf gehalten und vor dem völligen Erkalten in die Bauchhöhle des Meerschweinchens injiziert.

Zu meinen Versuchen benutzte ich 17stündige Exsudate. Im Anfange, als ich nur 5 c cm zur Einspritzung verwandte, bekam ich sehr ungenügende Mengen von Leukozyten, sodaß ich die Tiere töten mußte. Später aber, als ich mit der Einspritzungsdosis etwas höher ging, erschien dies überflüssig. Ich verfuhr dann auf solche Weise, daß ich zuerst die Exsudate mit Pipetten entnahm, dann das Peritoneum mit Kochsalzlösung ausspielte und eine abermalige Entnahme der in der Peritonealhöhle vorhandenen Flüssigkeit machte. Die ganze auf solche Weise entnommene Exsudatmenge wurde dann mit Kochsalzlösung verdünnt und kurze Zeit stehen gelassen, bis sich die in der Flüssigkeit vorhandenen Fibrinflocken aussedimentierten. Dann wurde die Flüssigkeit in neue Zentrifugiergläser abgegossen und das erste Mal zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren, das meist 3 Minuten dauerte, wurde die überstehende Flüssigkeit abgegossen, ihre Reste mit Fließpapier aufgesaugt und der Bodensatz in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und aufgewirbelt, dann wieder zentrifugiert usw. Das Zentrifugieren dauerte das zweite und dritte Mal je zwei Minuten.

Die Bakterienemulsion gewann ich aus 24-stündiger gut gewachsener Bouillonkultur. Aus dem Bodensatz, der sich nach dem Abzentrifugieren von 20 ccm solcher Bouillonkultur bildete, zählte ich 15 Oesen auf 2 ccm frischer Bouillon. Ich habe schon erwähnt, daß sich diese Konzentration der Bakterienaufschwemmung für mich als die geeignetste erwies. In einigen Fällen waren aber 5 Oesen auf 1 ccm Bouillon vollkommen genügend. Von den Pneumokokkenstämmen, welche zu dem Versuch verwendet wurden, stammten: zwei aus dem vor der Krisis entnommenen Pneumoniesputum, diese beiden Stämme töteten die Mäuse in Dosis 0,05 der 50fachen Sputumverdünnung innerhalb

20 Stunden (in weiteren Verdünnungen nicht geprüft), vier aus dem Blute und einer aus der Lumbalflüssigkeit der Pneumoniekranken. Die Herkunft der Streptokokkenstämme war stets das Blut der Sepsiskranken. Die aus Sputum gewonnenen Pneumokokken zeichneten sich durch eine höhere spontane Phagozytose, als solche aus dem Blute aus. Eine Ausnahme machte ein Blutstamm, der sehr lebhaft von Leukozyten in Kochsalzlösung aufgenommen wurde. In Bezug auf die Virulenz sei hier besonders betont, daß solche Stämme, die sich durch höhere spontan Phagozytose auszeichneten, stets zur Kontrolle an Tieren geprüft und falls sie sich als gering virulent erwiesen, garnicht zu Versuchen verwendet wurden. Sämtliche Stämme kamen sofort nach der Auszüchtung oder sehr kurze Zeit danach zum Versuch. Falls sie nicht sofort verwendet wurden, wuchsen sie auf dem Menschenserumagar und wurden jeden 2. Tag umgeimpft. Manche machten innerhalb ihrer Fortzüchtungszeit noch Tierpassage. Vor dem Versuch impfte ich sie in Bouillon ab, so daß sie zur Zeit der Untersuchung 24 Stunden alt waren. Das Immunserum war meist in Verdünnungen bis zu 1:200 herab untersucht worden. Außer dem im aktiven, wurde stets dasselbe Immunserum im inaktiviertem Zustande geprüft. Die Inaktivierung geschah durch Erhitzen auf 60— 61° innerhalb 30 Minuten. Als Kontrolle diente stets Kochsalzlösung und Normalserum, welche ich gleichzeitig auch in entsprechenden Verdünnungen und als inaktiviert untersuchte.

Meine auf solche Weise angestellten Versuche ergaben nun folgendes: das Serum von Pneumoniekranken besaß eine gegen die Norm ziemlich stark erhöhte Phagozytose befördernde Wirkung und zwar in einem Falle wo es 6 (No. 2), in einem Falle wo es 4 (No. 17), in einem Falle wo es 3

(No. 22), in einem Falle wo es 2 (No. 14), in 6 Fällen wo es 1 (No. 4, 7, 8, 9, 18, 34) Tage vor der Krisis entnommen wurde. Durch dieselben erhöhten phagozytären Werte zeichnete sich das Serum in 2 Fällen, wo es am Tage der Krisis (No. 30, 31) gewonnen wurde, aus. Die gleichen Eigenschaften besaß es in zwei Pneumoniefällen (No. 5 und 10) einen Tag, in einem Falle (No. 33) 3 Tage und in 2 Fällen (No. 23, 28) 5 Tage nach der Krisis gewonnen. Die Abweichung von diesem Verhalten zeigte das Serum von einem Pneumoniekranken (No. 26), welcher am zweiten Tage nach der Krisis das stark Phagozytose befördernde Serum lieferte, welches sich aber bei der zweiten Entnahme — 6 Tage nach der Krisis — nach 13-tägiger Aufbewahrung im Brutschrank als vollständig unwirksam erwies. Ebenso zeigte das Serum von einer pneumoniekranken Patientin (No. 20) am zweiten Tage nach der Erkrankung entnommen, eine gegen die Norm erhöhte Phagozytose befördernde Wirkung, welche sogar nach 13-tägiger Aufbewahrung gut erhalten blieb. Eine aber am 9. Tage der Krankheit wieder gemachte Blutentnahme lieferte das Serum, welches nach 5-tägiger Aufbewahrung gar keine Phagozytose befördernde Wirkung mehr besaß und sich genau so wie Kochsalzlösung verhielt. Dieses Serum kam 7 Tage später mit gleichem Resultat zur Untersuchung. Dieser Fall von Pneumonie zeichnete sich sonst durch lytischen Abfall der Temperatur und verzögerte Resolution aus.

In zwei Fällen von schwerer Pneumoniesepsis die ad Exitum kamen, gab das Serum auch große phagozytäre Werte.

Die sämtlichen Sera (No. 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 14, 17, 18, 20, 22, 23, 28, 30, 31, 33, 34, 37 [Pneumonie-] und 38, 39 [Streptokokkeninfektion]) behielten ihre volle oder annähernd volle Wirkung ziemlich lange, einige die darauf geprüft

wurden (No. 20, 22, 39) sogar noch am 11.—14. Tage nach der Entnahme. Jedenfalls war ihre Wirkung in diesen Fällen immer stärker als solche im frischen Normalserum. Diese Eigenschaft besaß das Normalserum nicht (No. 35).

Gegen die Verdünnung verhielt sich das Immunserum etwas anders als das normale, während sich das letztere schon in einer Verdünnung von 1:4 durch einen gleichen Grad der Phagozytose wie Kochsalzlösung auszeichnete, blieb im Immunserum bei den untersuchten Verdünnungen seine phagozytäre Wirkung sehr wenig beeinflußt.

Was das Erhitzen anbetrifft, so erwiesen sich die Immunsera der Wärmeeinwirkung gegenüber ziemlich resistent. Es scheint aber, daß die Thermostabilität keine spezifische Eigenschaft des Immunserums darstellt, denn solches ist auch im Normalserum aufgefunden worden. Ich habe z. B. in einem Normalmenschenserum (No. 12), daß von schwerer Arteriosklerose herrührte, neben dem gegen die Norm erhöhten phagozytären Index den Pneumokokken gegenüber, auch vollkommene Thermoresistenz beobachten können. Auch in einem Falle von Herzfehler (No. 44) zeigte das Serum mit Streptokokkus vulgaris geprüft, absolute Thermostabilität. Ich verfügte außerdem über Kaninchenserum (No. 40), welches eine gleich starke phagozytäre Kraft sowohl im aktiven, wie im inaktiven Zustande besaß. Aehnliche Beobachtungen sind bekanntlich nicht vereinzelt. So konnte z. B. Neumann (17) vielfach konstatieren, daß das inaktive Normalserum ebenso die Phagozytose fördere, wie das aktive. Ebenso stellte Fornet (18) fest, daß die Erhitzung des Normalserums auf 56—60° nur eine Abschwächung aber keine Vernichtung der opsonischen Wirkung verursacht. Neufeld und Hüne (11) beobachteten selbst eine deutliche Phagozytose in inaktivierten Serum für einen Mäuse-Typhusstamm und auch für

einige Stämme von Staphylokokken. Klein (19), Clarke und Simmonds (20) sahen die opsonische Wirkung des inaktivierten Kaninchenserums gegenüber den Typhusbazillen.

Auch bei Simon trat die Phagozytose öfter in inaktivierten Menschenseris auf.

Nach Hectön (21) war Milzbrandopsonin im Rattenserum sogar nach Erhitzen bis zu 70° in vielen Fällen noch erhalten. Auch Barrat (23), Hectön (22), Neufeld und Töpfer (12) konstatierten, daß nicht selten inaktiviertes Normalserum gegenüber den Blutkörperchen stark Phagozytose befördernd wirkte.

Alle diese Beobachtungen darf man wohl so auffassen, daß verschiedene Normalsera auch eine gewisse Thermostabilität besitzen, obwohl nicht in so hohem Grade, wie es bei Immunopsoninen oder Bakteriotropinen nach Neufeld der Fall ist.

Dean (27) geht sogar soweit, daß er die vielfach angenommene Thermolabilität der Normalopsonine überhaupt leugnet. Nach seiner Meinung wird die Unwirksamkeit des Normalserums nach dem Inaktivieren dadurch vorgetäuscht, daß man zur Prüfung der opsonischen Kraft, zu kleine Mengen des erhitzten Normalserums anwendet. Bei Anwendung größerer Serummengen ist die phagozytäre Kraft sehr deutlich ausgesprochen. Andererseits beruht die relative Thermoresistenz der Immunopsonine nach Dean nur auf der starken Konzentration der Opsonine daselbst. Freilich geht Dean hier von dem Standpunkte aus, daß die Immun- und Normalopsonine identisch sind, was nach Neufeld keineswegs der Fall ist.

Nun will Neufeld selbst die Thermostabilität der Opsonine dadurch erklären, daß dieses Phänomen nicht auf eigentliche Opsonine, sondern auf anderweitige Serumstoffe, welche

eine leichte Schädigung der Bazillen bewirken, zurückzuführen sei. Es soll hier auch eine gelegentliche stimulierende Wirkung von Serumstoffen nicht ausgeschlossen werden.

Eine solche Erklärung ist ungenügend und ich glaube, man wird besser tun, wenn man statt diese Hypothese aufzustellen, diese Tatsache bei Definition der Bakteriotropine berücksichtigt und ihr Rechnung trägt.

Ich komme aber auf meine Untersuchungen zurück. Außer dem pneumonischen Serum kamen noch 3 Sera von Erysipelas faciei und 2 von Sepsis puerperalis post abortum zur Prüfung. In einem Falle von Erysipel wurde das Blut 3 Tage (No. 41), im zweiten 1 Tag (No. 44) vor der Entfieberung entnommen. Alle 3 Fälle zeigten keine Erhöhung des phagozytären Index, er blieb sogar in 2 Fällen niedriger als im Normalserum. Im 3. Falle (No. 47), wo das Blut einen Tag nach der Entfieberung gewonnen wurde, zeigte sich der phagozytäre Index sowohl im Normal-, als auch im konzentrierten Serum höher sowie auch in Verdünnungen, beim Erhitzen ging er aber ziemlich herunter.

In zwei Sepsisfällen, wo das Blut bei einer Patientin (No. 46) einen Tag, bei der anderen (No. 43) drei Tage vor dem Exitus entnommen wurde, war der Index gegen die Norm erhöht, obwohl das Serum in dem einen Falle 7 Tage, im anderen 4 Tage im Eisschrank aufbewahrt worden war. Im ganzen war also das Verhalten der Immunsera bei Streptokokkeninfektion viel weniger konstant, als es bei Pneumonie der Fall war.

Die angeführte Tabelle mag die besprochenen Resultate veranschaulichen.

# Tabellen.

| No. | Name d. Pat. und kurzer Bericht aus den Krankengeschichten. | Tag der Erkrankung, zur Zeit der Blutentnahme. | Datum der Blutentnahme. | Datum der Blutuntersuchung. | Auf w. Weise geschah d. Inaktivierung d. Serums. | In der Kontrolle | | | Im Immunserum | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kochsalzlösung. | Aktives Normalserum | Inaktiv. Normalserum | Aktives | Inaktiv. |
| | | | | | | in 50 Leukocyten sind enthalten**) | | | | |
| | **Pneumonie-Serum.** Die Anfertigung der Ausstrichpräparate geschah nach 3stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37°. **Versuch 2. 10.:** Die Kultur stammt aus dem Sputum der Pat. Kun. **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 138 | | | | |
| 1. | Normal-Serum | | 2. 10. | 2. 10. | Inaktiv. bei 61° 30 Min. | | 206 | 122 | | |
| | Vers.-Serum | | | | | | | | | |
| 2. | Kö., Elsa, 6 Jahre alt. Pneum. croup. pulm. dextr. In der Lumbalflüssigkeit zahlreiche Pneumokokken. Erkrankt am 20. 9. Kritisiert am 29. 9. Blutentnahme 23. 9. | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Sanatio. | 6 Tage vor der Krisis. | 23. 9. | 2. 10. | 9 Tage aufbewahrt, außerdem inakt. bei 61° 30 Min. | | | | 385 | 388 |
| | **Versuch 3. 10.:** Die Kultur stammt aus Pneum. Sputum Pat. Kun. | | | | | | | | | |
| | **Kontrolle:** | | | | | | | | | |
| 3. | Kochsalzlösung | | | | | 134 | | | | |
| | Normal-Serum | | 3. 10. | 3. 10. | Inakt. bei 60° 30 Min. | | 238 | 127 | | |
| 4. | Vers.-Serum. | | | | | | | | | |
| | Kun., Alma, 36 J. alt. Pneum. cr. pulm. dextr. Erkrankt am 22. 9.; Pseudokrisis am 30. 9.; Blutentnahme am 29. 9. Definit. Fieberabfall a. 3. 10. Sanatio. | | | | | | | | | |



**) Bei Auszählung der Bakterien in einem und demselben Präparat betrugen die Differenzen 3—8 % (auf 50 Leukocyten), was im ganzen mit der, im hiesigen Laboratorium gemachten Beobachtung von Herrn Prof. Dr. Rolly übereinstimmt.

| No. | Name d. Pat. und kurzer Bericht aus den Krankengeschichten. | Tag der Erkrankung, zur Zeit der Blutentnahme. | Datum der Blutentnahme. | Datum der Blutuntersuchung. | Auf w. Weise geschah d. Inaktivierung d. Serums. | In der Kontrolle | | | Im Immunserum. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kochsalzlösung | Aktives Normalserum | Inaktiv. Normalserum | Aktiv. | Inaktiv. |
| | | | | | | in 50 Leukozyten sind enthalten | | | | |
| | Sanatio. | 1 Tag vor der Ps. Krisis | 29. 9. | 3. 10. | Inakt. bei 60° 30 Min. Außerdem 5 Tage aufbew. | | | | 403 | 392 |
| 5. | Mei., Wilh., 42 J, alt. Pneum. cr. pulm. dextr. Erkrankt am 24. 9. Pseudokrisis am 29. 9. 1. 10. definitiv. Fieberabfall. Blutentnahme 2. 10. Sanatio. | 1 Tag nach der Krisis | 2. 10. | 3. 10. | Inakt. 60° 30 Min. Außerdem 1 Tag aufbewahrt | | | | 346 | 345 |
| | **Versuch 7. 10.:** Die Kultur stammt aus Pneum. Sput. Pat. Kun. **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 150 | | | | |
| 6. | Luetisches Serum | | 7. 10. | 7. 10. | Inakt. 60° 30 Min. | | 269 | 162 | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7. | Mü., Herm., 28 J. alt<br>Pneum. cr. lob. inf. sin.<br>Im Blute reichl. Pneumok.<br>Erkrankte am 26. 9.<br>Kritisierte am 3. 10.<br>Blutentnahme am 2. 10.<br>Sanatio. | 1 Tag vor der Krisis | 2. 10. | 7. 10. | Inakt. bei 61°30 Min. Außerdem 5 Tage aufbew. | | | | 553 | 562 |
| 8. | Tr., Hugo, 42 J. alt.<br>Pneum. cr. lob. super. dextr.<br>Erkrankte am 24. 9.<br>Lysis. am 3. 10. fieberfrei.<br>Blutentnahme 2. 10.<br>Sanatio. | 1 Tag vor dem definitiven Temperaturabfall | 2. 10. | 7. 10. | Auch | | | | 416 | 409 |
| 9. | Kun., Alma. Serum von derselben Entnahme, wie unter No. 4. | 1 Tag vor der Ps. Krisis | 29. 9. | 7. 10. | Inakt. 61° 30 Min. Außerdem 8 Tage aufbew. | | | | 722 | 591 |
| 10. | Mei., Wilh., Serum von derselben Entnahme wie unter No. 5. | 1 Tag nach der Krisis | 2. 10. | 7. 10. | Inakt. bei 61°30 Min. Außerdem 5 Tage aufbew. | | | | 446 | 443 |
| | **Versuch 8. 10.:**<br>Die Kultur stammt aus d. Sputum d. Pat. Kun.<br>**Kontrolle:**<br>Kochsalzlösung | | | | | 79 | | | | |

| No. | Name d. Pat. und kurzer Bericht aus den Krankengeschichten. | Tag der Erkrankung zur Zeit der Blutentnahme. | Datum der Blutentnahme. | Datum der Blutuntersuchung. | Auf w. Weise geschah d. Inaktivierung d. Serums. | In der Kontrolle | | | Im Immunserum | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kochsalzlösung | Aktives Normalserum | Inaktiv. | Aktiv. | Inaktiv. |
| | | | | | | in 50 Leukozyten sind enthalten | | | | |
| 12. | Serum von schwerer Arteriosklerose. | | 8. 10. | 8. 10. | Inakt. b. 61° 30 Min. | | | | 290 | 300 |
| 13. | Luetisches Serum | | 8. 10. | 8. 10. | | | | | 154 | 91 |
| 14. | Hof., Anton, 47 J. alt. Pneum. cr. lob. inf. sin. Erkrankt am 20. 9.; 29. 10. Pseudokrisis mit lytischem Temperaturabfall; Blutentnahme 27. 10. Sanatio. | 2 Tage vor d. Pseudo-Krisis | 8. 10. | 8. 10. | Inakt. bei 61° 30Min. | | | | 211 | 213 |
| 15. | Schus., Theod., 32 J. alt. Pneum. cr. pulm. dextr. Erkrankt am 26. 9. Kritisiert am 3. 10. Blutentnahme 8. 10. Sanatio | 5 Tage n. der Krisis. | 8. 10. | 8. 10. | Auch | | | | 301 | 298 |
| | **Versuch 21. 10.:** Die Kultur stammt aus der Lumbalflüssigkeit d. Pat. Wund. | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 80 | | | | |
| 16. | Luetisches Serum | | 21. 10. | 21. 10. | Inakt. | | 145 | 83 | | |
| 17. | Wund., Alfred, 8 J. alt. Pneum. cr. lob. dextr. infer. Erkrankt am 13. 10. In der Lumbalflüssigkeit reichlich Pneumokokken. Kritisiert am 22. 10. Blutentnahme 18.10.u.28.10. Sanatio. | 4 Tage vor der Krisis | 18. 10. | 18. 10. | Inakt. 60° 30 Min. Außerdem 3 Tage aufbewahrt. | | | | 197 verd.1:50 | 220 verd.1:50 |
| 18. | Schm., Clara. 7 J. alt. Pneum. cr. lob. sin. infer. Erkrankt am 14. 10. Kritisiert am 19. 10. Blutentnahme 18. 10. Sanatio. | 1 Tag vor der Krisis. | 18. 10. | 18. 10. | Auch. | | | | 214 verd.1:50 | 225 verd.1:50 |
| | **Versuch 10. 11.:** Die Kultur stammt aus d. Blut von der Pat. J. Kun. **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 71 | | | | |
| 19. | Serum von einem Asthmakranken. | | 10. 11. | 10. 11. | Inakt. bei 60° 30 Min. | | 175 verd.1:4 65 verd.1:50 | 68 | | |

| No. | Name d. Pat. und kurzer Bericht aus den Krankengeschichten. | Tag der Erkrankung zur Zeit der Blutentnahme. | Datum der Blutentnahme. | Datum der Blutuntersuchung. | Auf w. Weise geschah d. Inaktivierung d. Serums. | In der Kontrolle | | | Im Immunserum | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kochsalzlösung | Aktives Normalserum | Inaktiv. | Aktiv. | Inaktiv. |
| | | | | | | in 50 Leukozyten sind enthalten | | | | |
| 20. | Bu., Wilhelmine. 70 J. alt. Erkrankt am 27. 10. Lysis. Verzögerte Resolution. Fieberfrei erst seit 14. 11. Blutentnahme 28. 10. und | 2 Tage n. der Erkrankung | 28. 10. | 10. 11. | 14 Tage aufbewahrt | | | | | 225 verd. 1:4 256 verd.1:50 250 verd.1:200 72 |
| 21. | — 5. 11. | 9 Tage n. der Erkrankung | 5. 11. | 10. 11. | 5Tage aufbewahrt | | | | | |
| 22. | Ha., Marta. 23 J. alt. Pneum. cr. lob. infer. dextr. Erkrankt am 25. 10. Kritisiert am 31. 10. Blutentnahme 28. 10. und | 3 Tage vor der Krisis | 28. 10. | 10. 11. | 13 Tage aufbewahrt | | | | | 234 verd. 1:4 248 1:50 246 1:200 |
| 23. | — 5. 11. | 5 Tage n. der Krisis | 5. 11. | 10. 11. | 5Tage aufbewahrt | | | | | 238 verd. 1:200 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24. | Wund., siehe No. 17. Blutentnahme 28. 10. | 6 Tage n. der Krisis | 28. 10. | 10. 11. | | | | | | 71 |
| | **Versuch 12. 11.:** Die Kultur stammt aus Pneum. Sputum d. Pat. Frit. **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 33 | | | | |
| 25. | Serum von Pat. mit Nierenentzündung. | | 12. 11. | 12. 11. | Inakt. 61° 30 Min. | | 90 verd. 1:4 | 34 | | |
| | | | | | | | 31 1:50 | | | |
| | Vers.-Serum. | | | | | | 31 1:200 | | | |
| 26. | Wund., siehe No. 17. Blutentnahme 28. 10. | 6 Tage n. der Krisis | 28. 10. | 12. 11. | 15 Tage aufbew. | | | | | 30 |
| 27. | Ha., siehe No. 22. Blutentnahme 28. 10. und | 3 Tage vor der Krisis | 28. 10. | 12. 11. | Auch | | | | | 35 |
| 28. | — 5. 11. | 5 Tage n. der Krisis | 5. 11, | 12. 11. | 7 Tage aufbew. | | | | | 142 verd. 1:4 |
| 29. | Bu., siehe No. 20. Blutentnahme 28. 10. | 2 Tage n. der Erkrankung | 28. 10. | 12. 11. | 15 Tage aufbew. | | | | | 29 |
| | und 5. 11. | 9 Tage n. der Erkrankung | 5. 11. | 12. 11. | 7 Tage aufbew. | | | | | 34 |

| No. | Name d. Pat. und kurzer Bericht aus den Krankengeschichten. | Tag der Erkrankung, zur Zeit der Blutentnahme. | Datum der Blutentnahme. | Datum der Blutuntersuchung. | Auf w. Weise geschah d. Inaktivierung d. Serums. | In der Kontrolle | | | Im Immunserum. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kochsalzlösung | Aktives Normalserum | Inaktiv. Normalserum | Aktiv. | Inaktiv. |
| | | | | | | in 50 Leukozyten sind enthalten | | | | |
| 30. | Kun.. Johanna. 15 J. alt. Pneum. cr. pulm. dextr. Erkrankt am 30. 10. Kritisiert am 5. 11. Blutentnahme 5. 11. Sanatio. | am Tage der Krisis | 5. 11. | 12. 11. | 7 Tage aufbew. | | | | | 113 verd.1:4 |
| 31. | Frit., Anna, 26 J. alt. Pneum. cr. lob. dextr. super. Erkrankt am 3. 10. Kritisiert am 5. 11. Elutentnahme 5. 11. Sanatio. | am Tage der Krisis | 5. 11. | 12. 11. | 7 Tage aufbew. | | | | | 135 verd.1:4 |
| | **Versuch 28. 11.:** Kultur stammt aus d. Sput. des Pat. Kl. **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 98 | | | | |
| 32. | Serum von einer Karzinomkranken. | | 28. 11. | 28. 11. | Inakt. bei 60° 30Min. | | 164 verd.1:4<br>98 1:50<br>91 1:200 | 98 | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Vers.-Serum. | | | | | | | | | |
| 33. | Kli., Marie, 37 J. alt.<br>Pneum. cr. lob. infer. sin.<br>Erkrankt am 22. 11.<br>Kritisiert am 25. 11.<br>Blutentnahme 28. 11. | 3 Tage n. der Krisis | 28. 11. | 28. 11. | Inakt. bei 60° 30 Min. | | | 327<br>verd.1:50<br>278<br>1:200 | 107 | |
| 34. | Klo., Agnes, 21 J. alt.<br>Pneum. cr. lob. dextr. inf.<br>Erkrankt am 18. 11.<br>Kritisiert am 24. 11.<br>Blutentnahme 13. 11.<br>Sanatio. | 1 Tag vor der Krisis | 23. 11. | 28. 11. | 5 Tage aufbew. | | | | 228<br>verd.1:4<br>238<br>1:200 | |
| 35. | Serum von einem Falle schwerer Anämie. | | 23. 11. | 28. 11. | 5 Tage aufbew. | | 107 | | | |
| | **Versuch 8. 12.:**<br>Kultur stammt aus d. Blute d. Pat. Zöt.<br>**Kontrolle:**<br>Kochsalzlösung | | | | | 162 | | | | |
| 36. | Serum von einer Ipsylontischen Kranken. | | 7. 12. | 8. 12. | 1 Tag aufbew. | | 258<br>verd.1:4<br>208<br>1:50<br>177<br>1:200 | | | |

| No. | Name d. Pat. und kurzer Bericht aus den Krankengeschichten. | Tag der Erkrankung zur Zeit der Blutentnahme. | Datum der Blutentnahme. | Datum der Blutuntersuchung. | Auf w. Weise geschah d. Inaktivierung d. Serums. | In der Kontrolle | | | Im Immunserum | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kochsalzlösung | Aktives Normalserum | Inaktiv. Normalserum | Aktiv. | Inaktiv. |
| | | | | | | in 50 Leukozyten sind enthalten | | | | |
| 37. | Zöt., Hermann, 60 Jahr alt. Pneum. cr. lob. sup. dextr. Pneumokokkensepsis. Erkrankt am 24. 11. Blutentnahme 1. 12. 3. 12. Exitus letalis. Sektionsergebnis: Lungenödem und Perikarditis. | Am 7. Tage nach der Erkrankg. | 1. 12. | 8. 12. | 7 Tage aufbew. | | | | | 438 verd. 1:4<br>309 1:50<br>238 1:200 |
| 38. | Mel., August, 44 J. alt Beginn der Erkrankung unbekannt. Aufn. i. Krankenhaus 29. 11. Pneumokokk.-Sepsis. Exitus 3. 12. Sektionsbericht: Leptomeningitis purulenta- Hämorrhagia interna hemispherii sinistra. | 1 Tag vor d. Exitus | 2. 12. | 8. 12. | 6 Tage aufbew. | | | | | 472 verd. 1:4<br>384 1:50 |
| 39. | Klip., siehe No. 33. Blutentnahme 28. 11. | 3 Tage n. der Krisis | 28. 11. | 8. 12. | 11 Tage aufbew. | | | | | 344 verd. 1:4<br>336 1:50<br>283 1:200 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Streptokokken-Serum.** Die Anfertigung der Ausstrichpräparate geschah n. einstündigem Aufenthalt d. Reagensgläser im Brutschrank bei 37°. | | | | | | | | |
| | **Versuch 21. 9.:** Die Kultur stammt aus Scharlach Angina. | | | | | | | | |
| | **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 68 | | | |
| 40. | Normalkaninchenserum. | | 21. 9. | 21. 9. | Inakt. 60° 30 Min. | | 238 | 73 | |
| 41. | Schi., Meta, 16 J. alt. Erysipela faciei; Erkrankt am 17. 9. Entfiebert am 24. 9. Blutentnahme 21. 9. | 3 Tage v. der Entfieberung | 21. 9. | 21. 9. | | | | | 248 65 |
| | **Versuch 29. 10.:** Die Kultur stammt aus d. Blute d. Pat. Seid. | | | | | | | | |
| | **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 43 | | | |
| 42. | Normalkaninchenserum. Vers.-Serum. | | 29. 10. | 29. 10. | | | 135 | 149 | |

| No. | Name d. Pat. und kurzer Bericht aus den Krankengeschichten. | Tag der Erkrankung, zur Zeit der Blutentnahme. | Datum der Blutentnahme. | Datum der Blutuntersuchung. | Auf w. Weise geschah d. Inaktivierung d. Serums. | In der Kontrolle | | | Im Immunserum | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kochsalzlösung. | Aktives Normalserum | Inaktiv. Normalserum | Aktives | Inaktiv. |
| | | | | | | in 50 Leukocyten sind enthalten**) | | | | |
| 43. | Eich., Ida, 41 J, alt. Sepsis puerperalis post abortum. Im Blute Streptok. vulgaris nachgewiesen. Abortus erfolgte am 11. 10. Exitus am 25. 10. Sektionsergebnis: Endometritis ischorosa gravis. Parametritis et Thrombophlebit. Abscessus ischorosi metastatici pulmonum. | 3 Tage v. d. Exitus | 22. 10. | 29. 10. | 7 Tage aufbew. | | | | 160 | 181 |
| 44. | Zay., Paul, 24 J. alt. Erysipela faciei. Erkrankt am 25. 10. Temperaturabfall 27. 10. Blutentnahme 26. 10. | 1 Tag vor der Entfieberung | 26. 10. | 29. 10. | 3 Tage aufbew. | | | | | 45 |
| | **Versuch 4. 12.:** Die Kultur stammt aus d. Blut v. Pat. Pf. **Kontrolle:** Kochsalzlösung | | | | | 88 | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 45. | Serum von Pat. mit Vitium cordis gravis. | | 4. 12. | 4. 12. | Inakt. 61° 30 Min. | 400 verd.1:4<br>281 1:50<br>207 1:200 | 415 | | | |
| | Vers.-Serum. | | | | | | | | | |
| 46. | Pf., Bertha, 26 J. alt. Sepsis puerperalis post abortum. Im Blute Streptokokkus vulgaris nachgewiesen. Erkrankt am 25. 11. Exitus 2. 12. Blutentnahme 1. 12. Sektionsergebnis: Peritonitis fibrino purul. diff. Endometritis fibr. purul. diff. | 1 Tag vor d. Exitus | 1. 12. | 4. 12. | 3 Tage aufbew. | | | | 536 verd.1:4<br>515 1:50<br>412 1:200 | |
| 47. | Kreu., Louise, 36 J. alt. Erysipelas faciei. Erkrankt am 1. 12. Entfiebert am 3. 12. Blutentnahme 4. 12. | 1 Tag n. der Entfieberung | 4. 12. | 4. 12. | Inakt. bei 61° 30 Min. | | | 567 verd.1:4<br>464 1:50<br>452 1:200 | | |

Wenn ich die Ergebnisse meiner Arbeit nochmals kurz zusammenfasse, so ergibt sich folgendes:

1. Die virulenten Strepto- sowie Pneumokokken werden, obwohl gewöhnlich in sehr geringerem Grade von den Leukozyten auch spontan aufgenommen.

2. Die aus dem Sputum stammenden virulenten Pneumokokken werden öfter stärker von Leukozyten in Kochsalzlösung aufgenommen, als solche aus dem Blute. Die letzteren können aber je nach ihrer Individualität von dieser Regel abweichen.

3. Das Normalserum besitzt auch gegenüber den virulenten Strepto- und Pneumokokken eine Phagozytose befördernde Wirkung. Diese Eigenschaft geht bei kurzem Aufbewahren, bei Verdünnung des Serums und bei Wärmeeinwirkung gewöhnlich verloren. Es gibt aber ebenfalls thermoresistente Phagozytose befördernde Normalsera.

4. Bei Pneumokokkeninfektion trat bei den von mir untersuchten Fällen eine Vermehrung der Phagozytose befördernden Stoffe im Blute des Menschen auf. Diese Vermehrung war schon am Anfang der Erkrankung nachweisbar und blieb nach der Krisis eine zeitlang deutlich wahrnehmbar.

Gegenüber den äußeren Einflüssen verhielten sich diese Stoffe im Vergleich zu solchen im Normalserum nur graduell verschieden, sie waren haltbarer, thermoresistenter und bei starker Verdünnung wirksamer als solche des Normalserums.

5. Bei septischen Erkrankungen (Streptokokkeninfektion) war der Nachweis der Phagozytose befördernden Antikörper nicht konstant.

Auf Grund vorliegender Untersuchungen würde es als

möglich erscheinen, daß das hohe phagozytäre Vermögen, durch welches sich das Pneumokokkenimmunserum auszeichnet, nichts weiter ist, als eine quantitative Steigerung der im Normalserum vorhandenen Phagozytose befördernden Stoffe. Mit anderen Worten, daß die phagozytären Immunantikörper der Anschauung von Ehrlich entsprechend, wie alle anderen im Normalserum präexistieren und im Verlaufe der Infektion eine beträchtliche Zunahme erfahren, sodaß also die Normalopsonine mit Immunopsoninen von Wright identisch sind, sowie auch diese letzteren mit den Bakteriotropinen von Neufeld.

Diese Auffassung, welche u. a. auch Weil (25) vertritt, wäre ja ganz logisch und zulässig gewesen, wenn in der Lehre von Neufeld die beiden Stoffe, Immunopsonine und Bakteriotropine, nicht als Körper ganz verschiedener Konstitution definiert würden. Ob diese Definition richtig ist, können nur die weiteren Untersuchungen in dieser Richtung feststellen. Vorläufig aber, angesichts der von Neufeld und seinen Mitarbeitern gewonnenen Tatsachen, ist man nicht zu einer solchen Identifizierung berechtigt.

Infolgedessen soll man also nicht mit weitgehenden Schlüssen voreilig sein, sondern in Anbetracht aller Mängel der Untersuchungstechnik, aller Fehler, welche man dabei begeht und aller unbekannten Faktoren, welche bei der Untersuchung der Phagozytose eine ungemein große Rolle spielen, lieber abwarten bis (mit Worten von Neufeld gesagt) „eine solche Methode gefunden wird, welche die Untersuchung auf etwa vorhandene Bakteriotropine grundsätzlich von der Untersuchung auf Opsonine trennt und bei der letzteren Untersuchung die komplexe Konstitution dieser Stoffe berücksichtigt.“

Am Schlusse meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Curschmann für gütige Ueberlassung des Materials und Herrn Prof. Dr. Rolly für gütige Unterstützung bei Bearbeitung dieses Themas, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

## Druckfehler-Berichtigung.

Seite 6, Zeile 21: **serpens** statt serbens.
„ 58, „ 7: **Duncan** statt Dungan, **Spencer** statt Spengler.
„ 58, „ 18: **100° F** statt 100°.
„ 75, „ 20: **Opsonine** statt Obsonine.
„ 79. „ 12: **bakteriotropen** statt bakteriologischen.

# Literatur.

## (Pneumokokken).


1. **Friedlaender,** Ueber die Schicomyceten bei der akuten Pneumonie. — Die Mikrokokken der Pneumonie.
2. **Talamon,** Coccus de la Pneumonie. Société anatomique 1883.
3. **Fränkel,** Deutsch. Kongreß f. innere Medizin 1884. — Bakteriologische Mitteilungen; Zeitschr. f. klin. Mediz. 1886, Bd. 10, p. 401. Weitere Beiträge zur Lehre von den Mikrokokken der genuinen fibrinösen Pneumonie. Bd. 11, p. 437 (ebenda).
4. **Weichselbaum,** Ueber die Aetiologie der akuten Lungen- und Rippenfellentzündungen. Wiener med. Jahrbücher 1886, p. 483.
5. **Sternberg,** Ref. Centralbl. f. klin. Mediz. 1885, Bd. 36, p. 605.
6. **Pasteur,** Sur une maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage. Compt. rend. Tom. 92, S. 159.
7. **Foa u. Bordonni-Uffreduzzi,** Deutsche med. Wochenschr. 1886, p. 249. Ueber Bakterienbefunde bei Meningitis cerebrospinalis und die Beziehungen derselben zur Pneumonie; p. 568 ebenda, weitere Mitteilungen über den sogen. Meningococcus.
8. **Netter,** Du microbe de la pneumonie dans la salive Soc. de biol. Séance 24. Déc. 1887; — Contagion de la pneumonie. Archiv gén. de médicin. 1888.
9. **Biondi,** Die pathogenen Mikroorganismen des Speichels. Zeitschr. f. Hyg. 1887, Bd. II.
10. **Foa u. Bonome,** Sulle intossiacationi preventive. Archivo italiano di clinica medica 1888.
11. **G. u. F. Klemperer,** Versuche über Immunisierung und Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. Berl. klin. Wochenschr. 1891, p. 833 u. 869.
12. **Mosny,** Archives de médicine experimentale 1892, No. 2.
13. **Kruse u. Pansini,** Zeitschr. f. Hyg. 1891, Bd. 11, p. 279. Untersuchungen über den Diplokokkus, Pneumonie- und verwandte Streptokokken.

14. **Silvestrini u. Baduel,** Immunita conferita ai conigli con l'estratto glicerico die conigli morti di pneumococcemia. Gazetta degli Ospedali 1894.
15. **Belfanti,** Rif. med. 1892.
16. **Emmerich u. Fawitzky,** Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen kroupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münch. med. Wochenschr. No. 32, 1891.
17. **Wassermann,** Deutsche med. Wochenschr. 1899, p. 141. Pneumokokken-Schutzstoffe.
18. **Arkarow,** Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol. 1892, No. 2. Recherches experieméntales sur la vaccination contre l'infection pneumonique et sur la guérison.
19. **Issaeff,** Ann. Pasteur 1893, Bd. 7, p. 260. Contribution à l'étude de l'immunité aquise contre le pneumocoque.
20. **Bunzel-Federn,** Ueber Immunisierung und Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. Arch. f. Hyg. 1894, Bd. 20, p. 152.
21. **Lewy u. Steinmetz,** Studien über den Diplokokkus bei Pneumonie. Fränkel, Arch. f. exper. Pathol. Bd. 37, 1896, S. 89.
22. **Mennes,** Zeitschr. f. Hyg. 1897, Bd. 25, p. 413. Das Antistreptokokkenserum und der Mechanismus der Immunität des Kaninchens gegen den Pneumokokkus.
23. **Neufeld u. Rimpau.**
24. **Foa u. Carbonne,** Rif. med. 1891. Sulla infezione pneumonica; Gazz. med. di Turino 1891.
25. **Foa,** Zeitschr. f. Hyg. 1893, Bd. 15, p. 369. Ueber die Infektion durch den Diplokokkus lanceolatus.
26. **Emmerich,** Zeitschr. f. Hyg. 1894, Bd. 17, p. 167. Ueber die Infektion, Immunisierung und Heilung bei kroupöser Pneumonie.
27. **Pane,** Rif. med. 1897, 1898.
28. **Römer, P.,** Arch. f. Ophthalmol. 1902, Bd. 54, p. 99. Experimentelle Grundlagen für klinische Versuche einer Serumtherapie des Ulcus cornea serpens nach Untersuchungen über Pneumokokkenimmunität.
29. **Washbourn,** Journ. of pathol. and bacter. 1894/1895.
30. **Foa u. Carbonne,** Studii sul processo pneumonico. Rif. med. Juni 1891, No. 128.
31. **Foa u. Scabia,** Gazz. med. di Torino 1892.
32. **Bonone,** Rif. med. 1891.
33. **Washbourn,** Brit. med. Journ. 1897.
34. **Harnett,** ibid.
35. **Cooke,** ibid.
36. **Concetti,** Bull. d. R. Acad. med. di Roma. 1899.
37. **De Renzi,** Gazz. d. osped. 1896.
38. **Cantieri-Morgagni,** 1899.
39. **Banti,** Pieraccini, Lo Sperim. 1899.
40. **Eyre u. Washbourn,** Brit. med. Journ. 1899.

41. **Snively,** Rif. in Baumgart. Jahrber. 1901.
42. **Goldsborough,** The journ. of the amer. med. assoc. 1901.
43. **Sears,** Boston med. and. surg. journ. 1901.
44. **Spolverini,** Ann. d'ig. sperim. 1899.
45. **Bozzoli,** Sulla siero terapia nella pneumonite. Discussione nell Giornale dell'Acad. di med. di Torino. Decemb. 1892.
46. **Silva,** Gazzetta med. di pavia 1892. Immunita terapia della pneumonite crupale.
47. **Morgalino,** Gaz. degli ospitali. Juli, 1893. Nuovi orizzonati terapeutici.
48. **Audeond,** Rev. med. d. l. Suisse rom. 1893, H. 13.
49. **Huges,** Carter Ther. Gaz. 1894.
50. **Huber u. Blumenthal,** Berl. klin. Wochenschr. 1897.
51. **Weißbecker,** Münch. med. Wochenschr. 1898. Serumtherapie gegen Pneumonie. p. 203 u. 238.
52. **Pansini,** Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 1893, Bd. 12, p. 372. Ueber das Verhalten des Serums gegenüber den Mikroorganismen, insbesondere seine Heilkraft bei Pneumokokkeninfektion.
53. **Goldenberg,** Citiert nach Kruse u. Serigo, Pansini, siehe No. 13.
54. **v. Besser,** Ueber Bakterien der normalen Luftwege. Zieglers Beitr. zur path. Anat. u. allgem. Pathol. 1889, Bd. VI, p. 331.
55. **Möllmann,** Beitr. z. Lehre v. der kroupösen Pneumonie. Berl. klin. Wochenschr. 1897, p. 729 u. 752.
56. **Riesell,** Zur Aetiologie der kroupösen Pneumonie. Vierteljahrsschr. f. ger. Mediz. 1889, Bd. 50, p. 135, 321; Bd. 52, p. 145, 441.
57. **Grisolle,** Traité de la pneumonie. Paris 1864.
58. **Huber,** Berl. klin. Wochenschr. 1903, p. 358. Ueber einige Vorgänge bei der Heilung der Pneumonie.
59. **Emmerich,** Ueber die Infektion, Immunisierung und Heilung bei kroupöser Pneumonie. Zeitschr. f. Hyg. 1894. Bd. 17, p. 167.
60. **Marx,** Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Berlin 1907, p. 242.
61. **Panne,** Rif. med. 1897 u. 1898.
62. **Römer, P.,** Experimentelle Grundlagen für klinische Versuche einer Serumtherapie des Ulcus cornea serpens nach Untersuchungen über Pneumokokken-Immunität. Arch. f. Ophthalmol. 1902, Bd. 54, p. 99. Bericht über 30. und 31. Versamml. d. ophthalmol. Gesellsch. Heidelberg 1902 u. 1903.
63. **Päßler,** Zur Serumtherapie der fibrinösen Pneumonie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83, H. 3 u. 4.
64. **Knauth,** Klinische Beobachtungen und Erfahrungen mit dem Pneumokokkenserum Römer bei kroupöser Pneumonie. Deutsche med. Wochenschr. 1905, No. 12.
65. **Crux,** Zwölf Fälle von Lungenentzündung im Kindesalter mit Römer's Pneumokokkenserum behandelt. Deutsche med. Wchschr. 1908, p. 697.

66. **Winkelmann,** Die Behandlung der fibrinösen Pneumonie mit Römer's Pneumokokkenserum. Münch. med. Wochenschr. 1906, p. 25.
67. **Axenfeld,** Ueber Pneumokokkeninfektion des Auges. Münch med. Wochenschr. 1905, p. 286.
68. **Römer,** Der gegenwärtige Stand der Pneumokokkenserumtherapie des Ulcerus serpens. Deutsche med. Wochenschr. 1908, p. 1465. Vortrag in der 34. Zusammenkunft der ophthalmol. Gesellsch. in Heidelberg, August 1907; das neue Pneumokokkenserum und seine Anwendung bei Ulcus serpens. Ref. Centralblatt f. Bact. 1908, Ref. Bd. H. 17/18, p. 574.
69. **Panichi,** Ueber das Pneumokokkenpräcipitin. Centralbl. f. Bact. 1907, Orig. Bd. 43, p. 188.
70. **Tizzoni u. Panichi,** Centralbl. f. Bact. Ref. Bd. 1, Abt. 36, 1905, p. 25. Ueber die Zerstörung des Fränkel'schen Pneumokokkus im Blute von immunisierten und hypervaccinierten Tieren.
71. **Macfadyen,** Ueber das Pneumotoxin. Centralbl. f. Bact. Bd. 43, p. 30.
72. **Weichselbaum,** Pneumokokkenimmunität. Handbuch d. path. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Bd. IV, p 1164.
73. **Fanoni,** New-York, med. Journ. 1899.
74. **Lindenstein,** Ueber die Serumbehandlung der fibrinösen Pneumonie. Centralbl. f. Bact, Ref. Bd. 37, p. 367.
75. **Tauber,** Zur Serumbehandlung der kroupösen Lungenentzündung. Wiener klin. Woch. 1906, No. 38.
76. **Miescowicz,** Ueber die therapeutische Wirkung des Römer'schen Serums bei der kroupösen Pneumonie. Wiener klin. Wochenschr. 1906, No. 38.

## Streptokokken.

1. **Koch,** Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten. 1878, Leipzig.
2. **Fehleisen,** Die Aetiologie des Erysipels. Berlin 1883.
3. **Rosenbach,** Die Mikroorganismen der Wundinfektionskrankheiten. Wiesbaden, 1884.
4. **Passet,** Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Berlin, 1885.
5. **Koch u. Petruschky,** Beobachtungen über Erysipelimpfungen am Menschen. Z. f. Hyg. Bd. 23, p. 477.
6. **Salge u. Hosenknopf,** Ref. München med. Wochenschr. 1902, p. 1729. Ueber Agglutination bei Scharlach.
7. **F. Meyer,** Deutsche med. Wochenschr. 1902, p. 751.
8. **Aronson,** Weitere Untersuchungen über Streptokokken. Deutsche med. Wochenschr. 1903, p. 439.

9. **Neufeld,** Treten im Menschenblute nach überstandener Streptokokkenkrankheit Antikörper auf? Deutsche med. Wochenschr. 1897, p. 162.
10. **v. Lingelsheim,** Streptokokkenimmunität. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Kolle-Wassermann. 1904, p. 1187.
11. **Roger,** Action des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle. Compt. rend. de la soc. de biol. 1890, No. 31, H. XIV. Revue de méd. 12. December 1892. Contribution à l'étude experimental du Strept. de l'érysipele.
12. **Gramakowsky,** Immunisation des lapins contre le streptocoque de l'érysipèle et traitement oes affections erysipèlateuse par le Sérum du sange d'animal vacciné. Ann. Past. 1895, Bd. 9, p. 621.
13. **Mironoff,** Immunisation des lapins contre le streptocoque. Arch. de méd. experim. et d'anat. path. T. V. 1893.
14. **De Glasa u. Pane,** Rif. med. vol. 12, p. 226.
15. **v. Lingelsheim,** Experimentelle Untersuchungen über morphologische kulturelle und path. Eigenschaften versch. Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10, p. 331.
16. **Marmorek,** An. Past. 1895, p. 593. Le Streptocoque et le Sérum antistreptococcique.
17. **Knorr,** Experimentelle Untersuchungen über den Streptokokkus longus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13, p. 427.
18. **Van de Velde,** Contribution à l'immunisation des lapins contre le staphylocoque et le streptocoque pyogenes. An. Past. 1896.
19.
20. **F. Meyer,** Die klinische Anwendung des Streptokokkenserums. Berl. klin. Wochenschr. 1905, p. 197.
21. **Denys,** Resultat obtenus par le serum antistreptococcique du Laboratuare de Bacteriologie du Louvin. Communication au Congrèß international de Moscau 1897.
22. **Van de Velde,** De la nécessité d'un serum antistreptococcique polyvalent pour combattre les streptococcus chez la lapin. Arch. de méd. ézperim. 1897.
23. **Tavel,** Ueber die Wirkung des Antistreptokokkenserums 1902. Klin. therapeut. Woch. 1902, Juli — August.
24. Derselbe, Corresp. Bl. f. Schweizer Aerzte 1899.
25. **Tavel u. Krumbein,** ebend. 1901. Ueber Streptokokkenserumtherapie No. 8.
26. **Tavel,** Experimentelles und klinisches über das polyvalente Antistreptokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr. 1903, No. 50 u. 51.
27. **Moser,** Ueber die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum; Jahresber. f. Kinderheilkunde Bd. 57, 11, 1.
28. **Moser,** Ueber die Behandlung des Scharlachs mit Scharlachstrepto-

kokkenserum. Verhand. d. Congr. Deutsch. Naturf. u. Aerzte Karlsbad 1902. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1902, p. 993.

29. **Menzer,** Serumbehandlung bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, p. 109.
30. **Menzel,** Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokkenserum. Berl. klin. Wochenschr. 1902, p. 1080.
31. **Bokay,** Deutsche med. Wochenschr. 1904, p. 6. Meine Erfahrung mit dem Moser'schen polyvalenten Scharlachstreptokokkenserum. Jahresber. f. Kinderheilkunde p. 429.
32. **Escherich,** Wiener klin. Wochenschr. 1903, No. 23. Die Erfolge der Serumbehandlung des Scharlachs an der Universitäts-Kinderklinik in Wien.
33. **Pawlowsky u. Scharoff,** Ueber 4 mit Moser'schem Antistreptokokkenserum behandelte Scharlachfälle. Centralbl. f. Bact. Abt. 1, Ref. 1905, Bd. 36.
34. **Schick,** Ueber die weiteren Erfolge der Serumbehandlung des Scharlachs. Deutsche med. Wochenschr. 1905, p. 2092.
35. **Sserebrenikowa,** Ueber die Behandlung des Scharlachs mit Moserschem Serum. Terapia 1905, No. 4.
36. **Mendelsohn,** Ueber die Behandlung des Scharlachs mit Antistreptokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr. 1905, p. 461.
37. **Moltschanoff,** Beobachtungen über die Behandlung des Scharlachs mit Mos. Serum. Jahrb. f. Kinderheilkunde etc. Bd. 16, H. 5, p. 572.
38. **Gaughofer,** Ueber die Behandlung des Scharlachs mit Antistreptokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 14 u. 15.
39. **Heubner,** Sitzung d. Berlin. med. Gesellsch. 8. Febr. 1905. Discuss.
40. **Kanel,** Serumtherapie bei Gelenkrheumatismus. Münch. med. Woch. 1905, p. 1699.
41. **Fromme,** Ueber prophylaktische und therapeutische Anwendung des Antistreptokokkenserums. Münch. med. Wochenschr. 1906, p. 20.
42. **Schulze,** Puerperalfieber geheilt durch Antistreptokokkenserum Menzer. Med. Kl. 1906, No. 42.
43. **Martin,** Die Behandlung des Puerperalfibers mit Antistreptokokkenserum. Berl. klin. Wochenschr. 1906, p. 971.
44. **Jung,** Neuere Bestrebungen in der puerperalen Infektion. Med. Kl. 1907, p. 42.
45. **Müller,** Zur Serumbehandlung des Puerperalfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1908.
46. **Hüber,** Ueber die physiologische Wirkung der Antikörper des menschlichen Eiweisses. Med. Kl. 1905, No. 25, p. 349.
47. **Aronson,** Ueber Antistreptokokkenserum. Berl. kl. Wochenschr. 1896, p. 717.
48. Ders. Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokken-Serum. Berl. kl. Wochenschr. 1902, No. 42, p. 43.

49. Ders. Weitere Untersuchungen über Streptokokken. Verein f. inn. Mediz. Berl. klin. Wochenschr. 1903, p. 399.
50. **Baginsky,** Ueber Antistreptokokkenserum bei Scharlach. Berl. klin. Woch. 1902, No. 48, 49.
51. Ders. Ueber Antistreptokokkenserum. Diskuss. im Verein f. innere Medizin. 1903, Bd. 5, p. 132.
52. **Bumm,** Ueber Serumbehandlung bei Puerperalfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1904, p. 1145.
53. **Eggel,** Klinische Erfahrungen mit Aronson'schem Streptokokkenserum. Münch. med. Wochenschr. 1905, p. 1566.
54. **Klein,** Kasuistischer Beitrag zur therapeutischen Anwendung des Aronson'schen Antistreptokokkenserums. Berl. klin. Wochenschr. 1905, p. 66.
55. **Zangenmeister,** Ueber die Serotherapie der Streptokokkeninfektionen. Münch. med. Wochenschr. 1908, p. 837.
56. **E. Meyer,** Die klinische Anwendung des Streptokokkenserums. Centralbl. f. Bact. Abt. I, Ref. Bd. 36, 1905, p. 309.
57. **Aronson,** Ueber die therapeutische Wirkung des Antistreptokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr. 1906, p. 1369.
58. **Rüppel,** Ueber Antistreptokokkenserum. Med. Kl. 1905, p. 678, 699.
59. **Besredka,** Le Sérum antistreptococcique et son mode d'action. An. Past. 1904, p. 363.
60. **Schwerin,** Vorläufige Mitteilung über Erfolge bei der Behandlung der septischen Perityphlitis mit Streptokokkenserum (Höchst). Deutsche med. Wochenschr. 1906, p. 1864.
61. **Walthard,** Grundlage zur Serumtherapie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1904, p. 469.
62. **F. Meyer,** Die Serumbehandlung der Streptokokkeninfektion. Zeitschrift f. diät. u. physikal. Therapie VI, 11.
63. **Peham,** Arch. f. Gynäk, 74, p. 47. Ueber Serumbehandlung bei Puerperalfieber.
64. **Raw,** Lancet 1906, Vol. I, p. 16. Journ. of Obst. a. Gyn. of the Brit. Empire 1904, Vol. V, p. 4.
65. **Hamilton,** Trans. of Obst. a. Gyn. of the Brit. Empire 1904, Vol. V, No. 4.
66. **Spencer,** Lancet 1904, p. 158.
67. **Duncan,** Lancet 1904, p. 270.
68. **Jez,** Ueber die Behandlung des Erysipels mit Serum von an Erysipel erkrankten Individuen. Med. Woch. No. 35.
69. **v. Leyden,** Die Behandlung des Scharlachs mit Rekonvaleszentenserum. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 73, p. 616.
70. **Polano,** Ueber Prophylaxe der Streptokokkeninfektion bei Geburt u. Operation durch aktive Immunisierung. 77. Vers. Deutsch. Naturf. u. Aerzte zu Meran. 2. T. 221, p. 179.
71. **Gabritschewsky,** Ueber Streptokokkenvaccine und deren Verwendung

bei der Drüse der Pferde und des Scharlachs des Menschen. Centralbl. f. Bact. Abt. I, Orig. Bd. XLI, 1906, H. 7.
72. **Colombo,** Präventive Impfungen gegen Scharlach und ihre wahre Bedeutung. Russky Wratsch 1908, No. 21; Centralbl. f. Bact. Ref. H. 22/23, p. 770.
73. **Zlatogoroff,** Ueber die Anwendung der Streptokokkenimpfstoffe bei Scharlach. Centralbl. f. Bact. Bd. 42, 1906.
74. **Dieudonné,** Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig, 1908, p. 190.
75. **Neufeld,** Ueber Immunität und Agglutination bei Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44, p. 161.
76. **Simon,** Experimentelle Untersuchungen über das monogene Streptokokkenimmunserum. Centralbl. f. Bact. Orig. Bd. 44, 1907, p. 663, 683.
77. **Lingelsheim,** Aetiologie und Therapie der Streptokokkeninfektion. Behrings Beitrag z. experimen. Therapie. H. 1, 1899.
78. **Denys et Leclef,** Sur le mechanisme de l'immunité chez la lapin vaccine contre le streptocoque pyogène. La cellule 1895, p. 177, Bd. XI.
79. **Neufeld u. Rimpau,** Deutsche med. Woch. 1904, No. 40. Ueber die Antikörper der Streptokokken u. Pneumokokken Immunserum.
80. Ders. Mitteilungen über die Immunität gegen Strepto- und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 57, p. 283.
81. **Wassermann,** Sitzg. d. Berl. med. Gesellsch. 16. Juli 1902.
82. **Bordet,** Contribution à l'étude du Serum antistreptococcique. An. Past. 1897, p. 177.
83. **Marchand,** Arch. de méd. exper. 1898, Bd. 10, p. 253. Etude sur la phagocytose des Streptocoques attennés et virulents.
84. **Denys et Mennes,** Le sort des lapins infecte simul-tanement par le Streptokoque etc. Bull. de l'Acad. roy. de Belgique 1897, II, p. 403.
85. **Michaelis,** Sitzg. Berl. med. Gesellsch. 16. März 1903.
86. **Bergey,** Antistreptokokkenserum Journ. of the americ. med. assoc. July 23, 1904.
87. **Raw,** Lancet 1906, Vol. I, No. 16.
88. **Istomin,** Ref. Centralbl. f. Bact. 1908, Ref. Bd. 11, 10/13, p. 427.
89. **v. Lingelsheim,** Arch. intern. de Pharmakodyn. et de Therapie. T. 6, fasc. 1 et 2.

---

## Bakteriotropine.

1. **Metschnikoff,** Immunität bei Infektionskrankheiten. Uebersetzung v. Meyer. Jena 1902.
2. **Besredka,** siehe Streptok. No. 59.

3. **Denys u. Lecleff,** siehe No. 78 Streptok.
4. **Neufeld u. Rimpau,** siehe Streptok. No. 79.
5. **Neufeld u. Rimpau,** Zeitschr. f. Hyg. Bd. 51, p. 283. Weitere Mitteilungen über die Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken.
6. **Neufeld,** Ueber die Ursache der Phagocytose. Arbeiten aus d. Kais. Ges.-Amt 1907, Bd. 27, p. 414.
7. Ders. Beiträge zur Kenntnis der Phagocytose und d. Herkunft d. Komplements. Ebenda 1908, Bd. 28, p. 125.
8. Ders Ueber die Grundlagen der Wright'schen Opsonintheorie. Berl. kl. Woch. 1908, No. 21.
9. Ders. Ueber bakteriotrope Immunstoffe. Med. Kl. 1908, No. 19.
10. **Neufeld u. Bickel,** Ueber Cytolysine und Cytropine. Arbeit. a. d.
11. **Neufeld u. Hüne,** Untersuchungen über bactericide Immunität und Phagocytose. Centralbl. f. Bact. Ref. Bd. 28, Beiheft. Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt 1907, Bd. 25.
12. **Neufeld u. Töpfer,** Ueber hämolytische und hämotrope Sera. Centralbl. f. Bact. Or. 1905, Bd. 38, p. 456.
13. **Neufeld,** Opsonine und Bakteriotropine. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. II. Erg.-Bd. H. 2, p. 303.
14. **Pettersson,** Weitere Untersuchungen über die Bedeutung der Leukocyten für die Immunität. Centralbl. f. Bact. Bd. 48, 1908, p. 160, 235.
15. **Marchand,** La phagocytose des Streptocoques attenues et virulentes. Arch. de méd. experim. 1898, p. 253.
16. **Wright,** Sauerbeck, Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung. Lubarch-Ostertag Ergebnisse 1906, Bd. 11, p. 690.
17. **Naumann,** Centralbl. f. Bact. Or. 1907, Bd. 44, p. 46.
18. **Fornet,** XIV. intern. Hyg. Congreß 1907. Bd. IV, p. 150. Klin. Bedeutung der Opsonine.
19. **Klein,** J. Hopk. Bull. 1907. p. 245.
20. **Clarke u. Simmonds,** Journ. of inf. dis. 1908, p. 1.
21. **Hectoen,** Jeurn. ofninf. dis. 1906, T. III, p. 102. (Milzbrand-Opsonin).
22. Ders. Ebenda 1906, T. III, p. 434 u. 721. (Phagocytose von Blutkörperchen).
23. **Barrat,** Proced. Roy. Soc. Ser. Bd. 1905, T. 76, p. 524, T. 77, p. 531.
24. **Dean,** Proc. Roy. Soc. Bd. V, p. 76. Centralbl. f. Bact. Ref. Bd. 41.
25. **Weil,** Die phagocytosefördernden Stoffe der Normal- und Immunsera. Centralbl. f. Bact. Ref. I. Abt. Bd. XLII, p. 337.
26. **Mennes,** Siehe Pneum. No. 22.
27. **Rolly,** Opsoninuntersuchungen bei Infektionskrankheiten des Menschen, mit besonderer Berücksichtigung der Diagnosenstellung. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Bd. 13, H. 2, 1908, p. 226.

# Lebenslauf.

Ich, Helene Konischeff, bin im Jahre 1881 zu Tiflis im Kaukasus geboren.

Ich besuchte dort die 8-klassige Mädchenlehranstalt, welche ich mit dem Zeugnis einer Lehrerin im Jahre 1898 verließ.

Nach Ablegung der Prüfung in der lateinischen Sprache an dem III. Tiflisschen Knaben-Gymnasium im Jahre 1901, studierte ich von 1902 bis 1904 — 4 Semester an dem Petersburger Medizinischen Frauen-Institut, hierauf bezog ich im Jahre 1905 die Universität zu Leipzig, woselbst ich weitere 7 Semester verbrachte.